

COLUMBIA LIBRARIES OFFSITE
HEALTH SCIENCES STANDARD
HX00023191
RECAP

Frederic S. Lee

PHYSIOLOGIE

TOME SEPTIÈME

DU MÊME AUTEUR

LIBRAIRIE FÉLIX ALCAN

Physiologie. Travaux du laboratoire de M. Charles Richet.

TOME PREMIER : *Système nerveux. — Chaleur animale.* 1 v. in-8° avec 96 figures dans le texte. 1892 (*Épuisé*) . . . . 12 fr. »

TOME DEUXIÈME : *Chimie physiologique. — Toxicologie.* 1 vol. in-8° avec 129 figures dans le texte. 1893 (*Épuisé*). . . . . . 12 fr. »

TOME TROISIÈME : *Chloralose. — Sérothérapie. — Tuberculose. — Défenses de l'organisme.* 1 vol. in-8° avec 25 fig. dans le texte 1895. . 12 fr. »

TOME QUATRIÈME : *Appareils glandulaires. — Nerfs et muscles. — Sérothérapie. — Chloroforme.* 1 vol. in-8° avec 57 fig. dans le texte. 1898. 12 fr.

TOME CINQUIÈME : *Réflexes psychiques. — Zomothérapie. — Thérapeutique de l'épilepsie. — Muscles et nerfs.* 1 vol. in-8°. 1903. 12 fr.

TOME SIXIÈME : *Anaphylaxie. — Alimentation. — Toxicologie.* 1 vol. in-8°. 1904. . . . . 12 fr. »

TOME SEPTIÈME : *Vivisection. — Anaphylaxie. — Humorisme. — Leucocytose.* 1914. 1 vol. in-8° . . . . 12 fr. »

L'Anaphylaxie. 3e édition. 1 vol. in-16 . . . . 3 fr. 50

L'Homme et l'Intelligence. 2e édition. 1 vol. gr. in-8° de la *Bibliothèque de philosophie contemporaine* (*Épuisé*).

Essai de Psychologie générale. 9e édition. 1 vol. in-12 de la *Bibliothèque de philosophie contemporaine*. . . . . 2 fr. 50.

La Chaleur animale, 1890. 1 vol. in-8° de la *Bibliothèque scientifique internationale,* cartonné à l'anglaise . . . . 6 fr. »

Dictionnaire de Physiologie, chaque vol. grand in-4° de 1000 pages.

TOME I.	*A — Bac*	25 fr.
TOME II.	*Bac — Cer*	25 fr.
TOME III.	*Cer — Cob*	25 fr.
TOME IV.	*Cob — Dig*	25 fr.
TOME V.	*Dig — Est*	25 fr.
TOME VI.	*Est — Galv*	25 fr.
TOME VII.	*Galv — Gra*	25 fr.
TOME VIII.	*Gra — Hys*	25 fr.
TOME IX.	*Ibo — Lang*	25 fr.

(Complet en 15 volumes.)

Le problème des causes finales. En collaboration avec SULLY PRUDHOMME, de l'Académie française. 3e édit. 1 volume. in-16 de la *Bibliothèque de Philosophie contemporaine*.............. 2 fr. 50

Recherches expérimentales et cliniques sur la Sensibilité, 1877. (Masson.) 1 vol. in-8°.

Du Suc gastrique chez l'homme et les animaux, 1878. 1 vol. in-8° (*Épuisé*).

Des Circonvolutions cérébrales, 1878. 1 vol. in-8° (*Épuisé*).

La Circulation du sang (*traduction française de Harvey*), 1880. (Masson.) 1 vol. in-8°.

Physiologie des Muscles et des Nerfs, 1881. 1 vol. gr. in-8° (*Épuisé*).

PHYSIOLOGIE

TRAVAUX DU LABORATOIRE

DE

M. CHARLES RICHET

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'INSTITUT

TOME SEPTIÈME

**VIVISECTION — ANAPHYLAXIE — HUMORISME
LEUCOCYTOSE**

Avec figures dans le texte

PARIS

LIBRAIRIE FÉLIX ALCAN

108, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—

1917

I

LA VIVISECTION

Par M. Halliburton[1].

Pour comprendre le mécanisme de la vie, il est nécessaire d'étudier les organismes vivants, et alors il faut quelquefois faire des expériences sur des êtres vivants. En défendant cette pratique que certains regardent comme cruelle, détestable et immorale parce que des antivivisectionnistes sans scrupule l'ont présentée sous des aspects inexacts, nous estimons qu'aucune des épithètes ne s'applique aux expériences faites aujourd'hui dans les laboratoires de physiologie. De fait, ces expériences ne sont pratiquées que par des personnes ayant le sentiment de leur responsabilité. Tout est fait pour que les animaux employés ne souffrent d'aucune manière, et le but final de toute tentative physiologique est d'augmenter la somme de nos connaissances, et par conséquent de soulager la douleur, laquelle résulte si souvent de notre ignorance des choses.

1. Cet article est la traduction d'une préface dont mon éminent collègue M. Halliburton, de Londres, a fait précéder l'ouvrage que j'avais écrit sur la vivisection, ouvrage qui n'a jamais paru qu'en anglais (Duckworth, 1908, London), et dont la publication en français, qui suit ici le mémoire de M. Halliburton, est inédite.

Les bienfaits résultant de cet accroissement de nos connaissances porteront non seulement sur les êtres humains, mais encore, comme dans la pratique vétérinaire, sur les animaux eux-mêmes. Jamais nous ne tentons de défendre soit des expériences entreprises pour une autre intention que de soulager la douleur et de diminuer l'ignorance, soit des pratiques dans lesquelles, comme cela fut dans le passé, on ne prendrait pas souci de la douleur de l'animal.

Je suis sûr que, si le public anglais était bien convaincu que les expériences faites dans nos laboratoires étaient toujours conduites en accord avec nos lois actuelles, toute la croisade des antivivisectionnistes s'évanouirait aussitôt. Mais nos adversaires, dans leur propagande active, veulent faire grandir l'agitation, en omettant de mentionner que toutes les opérations sont faites sans que l'animal souffre, ou en suggérant, soit directement, soit par des insinuations, que l'anesthésie est un leurre.

Or ma propre expérience, qui est assez considérable, m'a appris que non seulement les physiologistes obéissent littéralement à la loi, mais encore qu'ils se montrent très pointilleux dans tous les détails de son observance. Certaines irrégularités ont pu être citées à *Home office* par les inspecteurs chargés de vérifier l'application de la loi sur la vivisection ; mais ils n'ont pu trouver de cas dans lesquels il n'avait pas été fait usage d'anesthésiques. Le plus souvent, au contraire, il s'est agi de l'emploi inutile des anesthésiques. Il est parfaitement vraï que, dans certains cas, on a omis d'anesthésier l'animal. Mais c'était quand l'opération était insignifiante, même moins sérieuse que la piqûre de la peau pour une injection hypodermique.

Néanmoins, même dans ces cas, l'opérateur a quelquefois employé un anesthésique, et, en conséquence, il a été signalé au *Home office*. Pawloff a dit avec raison que l'idéal d'une expérience, c'était d'être accomplie sans anesthésie et sans douleur.

Dans beaucoup de cas, cela peut être réalisé, mais, dans d'autres cas, c'est impossible.

Les physiologistes ont, par conséquent, à choisir lequel de ces deux facteurs de trouble ils doivent éliminer. Et, sans hésiter, ils ont préféré éliminer la douleur.

Il ne faut pas qu'il y ait de douleur :

1° Par raison d'humanité;

2° Parce que la douleur trouble les fonctions plus que ne le fait l'anesthésie;

3° Parce que les contorsions de l'animal qui souffre dérangeraient une expérience délicate et mettraient en danger les appareils fragiles que l'on est forcé d'employer.

Les mêmes arguments peuvent être donnés pour l'emploi des méthodes chirurgicales antiseptiques ou aseptiques dans les cas où l'animal doit survivre à l'opération.

Les processus de guérison se passent sans douleur, et il n'y a ni fièvre ni inflammation, ce qui compliquerait l'issue de l'opération.

Il est donc deux raisons pour lesquelles l'expérimentateur doit se servir à la fois d'anesthésique et d'antiseptique :

1° Pour empêcher l'animal de souffrir;

2° Pour assurer le succès de son expérience.

Les barbaries que mentionne l'agitation antivivisectionniste n'existent pas. En dépit de démentis répétés, ils racontent quantité d'histoires dues tantôt à de volontaires malentendus, tantôt à d'incompréhensibles exagérations; car vraiment ils ignorent le plus souvent les termes techniques employés par les physiologistes.

Dans les séances de la commission royale qui a étudié la question de la vivisection, les soi-disant cas de barbarie invoqués ont été l'un après l'autre réduits à néant, et on n'a pas pu maintenir un seul cas authentique de cruauté.

Tous ceux qui voudront étudier les quatre *Bluebooks* qui ont été imprimés pour rendre compte des séances, pourront le constater sans peine.

De fait un important journal d'antivivisection, *Verulam Review*, avril-juin 1907, page 186, en se référant à ce que disait un des témoins devant la commission, a dû confesser ceci : « Chacun des cas horrifiques de M. Cook a semblé s'évanouir quand on l'examinait de près. »

Une publication antivivisectionniste qui a obtenu quelque notoriété, *The Shambles of Science*, a figuré dans un récent procès. Les charges particulières qu'a motivées ce procès ont fait l'objet d'une enquête prolongée devant le Lord Chief Justice. Un jury anglais a montré qu'il comprenait l'énormité de cette diffamation en accordant aux physiologistes incriminés des dommages et intérêts de cinquante mille francs. L'éditeur de ce livre *hystérique*, pour se servir des mots mêmes du Lord Chief Justice, a cru devoir d'abord ne pas le publier tel qu'il avait paru ; mais cependant les auteurs ont repris sa publication en enlevant le chapitre incriminé et en ne faisant aux autres parties que de très petits changements.

Les affirmations injurieuses contenues dans ces chapitres peuvent encore être lues par les amateurs de choses sensationnelles.

Sans doute, les auteurs ont espéré que leurs lecteurs ne prendraient pas le soin de lire les témoignages présentés à la commission royale, dans lesquels toutes les accusations de cruautés ont été prouvées n'avoir aucun fondement.

Les expériences de pharmacologie dans lesquelles on étudie l'action des poisons peuvent être et sont pratiquées avec l'anesthésie, ainsi que les expériences de physiologie même. Mais l'expérimentation des pathologistes qui inoculent des germes ou des produits morbides à des animaux, comporte d'autres conditions.

On ne peut nier que, si à un animal on inocule une maladie, cette maladie ne va pas le faire souffrir ; mais il est difficile de juger la quantité de douleur dont est capable un animal comme le rat, le cobaye ou le lapin.

(Tels sont les animaux qu'on emploie généralement à cet effet.)

Souffrent-ils plus ou moins que dans les maladies ou les morts violentes qu'ils encourraient, s'ils continuaient à vivre normalement? On ne saurait le dire. En tous cas leurs souffrances ne peuvent être comparées à celles d'êtres humains.

Un homme, quand il est malade, se sent mal à l'aise et éprouve quelques douleurs physiques, mais ce n'est qu'une goutte d'eau par rapport à la souffrance morale et à l'angoisse qu'il endure, angoisse que n'endure certainement pas le lapin qui souffre.

D'ailleurs le pathologiste voit, derrière la douleur qu'il inflige, la douleur qu'il prévient.

La mort de quelques animaux inférieurs sera, comme elle a été dans le passé, efficace à prévenir la douleur ou la maladie des animaux eux-mêmes et de l'homme, en comptant par milliers et même par millions ceux qu'elle a protégés ainsi.

Nul témoignage ne peut être plus important à cet égard que celui qui a été donné devant la commission royale et qui ne doit pas être omis par le Lord de Justice Fletcher Moulton.

C'est un de nos contemporains dont l'esprit juridique est le plus développé, et on ne peut l'accuser de pencher dans un sens plutôt que dans un autre. Je ne regrette qu'une chose, c'est de ne pouvoir, *brevitatis causa,* développer davantage ce qu'il dit.

Il fait une comparaison en supposant un navire infecté de peste par les rats qui sont les véhicules de la peste...

« Le navire entre dans le port. Vaut-il mieux tuer les rats, et, par conséquent, empêcher la maladie d'entrer dans le port pour provoquer des désastres inouïs, ou bien ne rien faire parce que le meurtre de ces rats serait un acte sanguinaire et cruel?

Le capitaine qui a donné des ordres pour la destruction de ces rats, a certainement infligé peine et mort à des êtres vivants pour prévenir une plus grande peine et des morts plus terribles. Tandis que le capitaine qui aurait dit : « Épargnez les rats », a certainement commis un acte criminel en causant la mort de maints êtres humains innocents. »

Ainsi font les antivivisectionnistes qui voient uniquement la douleur qui est infligée et non la douleur qui est prévenue.

C'est dans ce sens qu'ont une certaine logique ceux qui appellent Lord Lister une brute, encore que, de tous les hommes d'aujourd'hui, ce soit celui qui ait prévenu le plus de souffrances humaines.

C'est qu'ils ne veulent voir que les souffrances infligées par lui à quelques rats et à quelques lapins. Ils ne veulent pas ou ne peuvent pas voir les misères sans nombre qu'il a su prévenir.

En un autre point, le Lord de Justice remarque que les souffrances infligées aux animaux dans tous les laboratoires de ce pays, en une année tout entière, ne sont qu'une quantité infinitésimale comparée aux souffrances qui, chaque jour, sont imposées aux animaux que nous sacrifions pour notre nourriture; aux souffrances que d'ignorants fermiers infligent aux animaux sans anesthésiques, en les saignant par milliers, pour que le bœuf et le mouton aient une chair plus tendre et plus agréable aux consommateurs ; à celles que des sportsmen font à leurs victimes qu'ils blessent à coups de fusil sans les tuer immédiatement ; celles que des femmes inconscientes provoquent pour avoir des plumes à leurs chapeaux ou des fourrures à leurs épaules.

Mais, quand il s'agit de la satisfaction de nos appétits, de nos instincts de sports, ou de nos vanités, il paraît que cela n'a pas d'importance.

La plupart des antivivisectionnistes ne daignent pas s'en

occuper ou tout au moins ne font aucun effort pour les prévenir.

Le seul genre de douleur qui excite leur émotion et suscite leurs injures, provoquant leurs épithètes habituelles d'indignation, *c'est la seule parcelle de douleur qui soit justifiable dans le monde*. Douleur infligée pour le plus noble des objets et par les hommes les plus humains du du monde (car vraiment les médecins sont tels), et pour prévenir des douleurs futures qui autrement pèseraient de tout leur poids sur le monde vivant.

M. Ch. Richet n'a donné que quelques exemples des bienfaits que l'expérimentation sur les animaux a rendus à l'humanité. Il aurait pu ajouter d'autres faits encore, par exemple l'extinction de la peste bovine dans l'Afrique du Sud. Au prix de quelques expérimentations sur les animaux, Koch a pu prévenir une maladie qui, autrefois, faisait périr des centaines de milliers de bestiaux tous les ans. Et l'influence de sa découverte continuera à s'exercer pour confondre ceux qui ne croient pas à la science.

Il aurait pu citer aussi le cas des morsures de serpents et la découverte faite par son grand compatriote Calmette, en combattant le terrible poison qui tue, chaque année, des dizaines de milliers de nos sujets indiens.

Il aurait pu citer aussi le cas de cette récente et bienfaisante découverte sur la fièvre méditerranéenne, sévissant à Malte et à Gibraltar, grâce à laquelle on a pu prévenir la maladie, au prix de quelques chèvres et autres animaux.

Mais ceux qui sont volontairement sourds ne voudront pas se laisser convaincre par de tels arguments, même si on les multiplie à l'infini. En dépit de leurs protestations d'amour pour les animaux, la vie des bœufs, surtout s'ils sont aussi loin, en Afrique du Sud, ne leur fait aucune impression.

Le bonheur de quelques millions d'Indiens ne les atteint pas. Même la santé de nos braves soldats et marins de la

Méditerranée est sans aucune importance. Ils n'ont jamais visité les hôpitaux de Malte et de Gibraltar et vu, comme ils auraient pu le faire il y a un ou deux ans, ces pauvres diables, mourant comme des mouches, d'une maladie mystérieuse que rien ne pouvait arrêter, parce que la manière dont pénétrait le germe fatal dans leur corps était inconnue.

Maintenant, par la simple prohibition du lait de chèvre, prohibition due à l'expérimentation sur l'animal, et à elle seule, la maladie n'existe plus.

Les antivivisectionnistes ne sont pas en contact avec les maladies, tout le jour, et chaque jour, ainsi que le sont les médecins. Ils ne peuvent donc comprendre comment elles se répandent et quelles terribles formes elles peuvent prendre.

Leurs notions sont vagues. Ils parlent de la douleur sans connaître intimement la douleur. Ils versent toute leur sympathie pour les quelques victimes que fait le vivisecteur avec son scalpel ou sa seringue, et il ne leur en reste plus pour les beaucoup plus nombreuses victimes qui auraient souffert si les premières n'avaient pas été sacrifiées.

Peut-on s'étonner que les médecins, dont la vie est si différente de la leur, pensent autrement qu'eux? La vie d'un médecin ne consiste pas à voir quelquefois quelques souffrances chez ses proches, mais, depuis le matin jusqu'au soir, il assiste à de pareilles souffrances. Et alors, toutes ses aspirations sont pour soulager ou guérir ces maux; alors la mort de quelques cobayes et de quelques lapins lui paraît un incident nécessaire qu'il a le courage de se permettre, car il en résultera un grand bien.

Du reste, il est d'autres exemples que nous pourrions chercher beaucoup plus près de nous pour éveiller l'attention des antivivisectionnistes car ces exemples sont très communs. Et on n'a besoin d'aller ni à Malte ni dans l'Inde pour les voir.

Voici, par exemple, la diphtérie.

Nos expériences et nos statistiques expliquent le changement qui s'est fait dans nos idées sur cette affection.

Jadis, cette maladie inspirait une terreur épouvantable; mais il n'en est plus ainsi aujourd'hui, car on peut la guérir, et la très facilement guérir, par la sérothérapie.

Il est vrai que jusqu'à présent on n'a pas pu l'arrêter et que nos efforts pour la prévenir ont été impuissants. Certes la prévention d'une maladie vaut mieux que sa guérison; mais la guérison vaut mieux que la douleur et la mort. Et maintenant la science médicale peut guérir cette maladie; et si le progrès continue sa marche conquérante, nous ne pouvons pas douter que, dans un avenir très prochain, cette maladie disparaîtra comme le typhus et la fièvre typhoïde.

La fièvre typhoïde est l'exemple d'une maladie qui a disparu récemment de notre pays. Quand j'étais étudiant, les lits des hôpitaux en étaient pleins. Mais aujourd'hui beaucoup des étudiants de Londres peuvent faire leurs études hospitalières pendant cinq ans et plus sans en voir un seul cas.

Ce qui s'est fait à Londres s'est fait aussi pour d'autres grandes villes, et l'extinction de cette maladie est entièrement due à des mesures sanitaires et à la destruction du bacille, cause de cette maladie.

Souvent nous avons raison de nous plaindre des extravagances de nos administrations gouvernementales ou municipales et de leur apathie pour toutes les questions qui intéressent l'hygiène. (Par exemple, nous attendons encore les mesures législatives qui assureront la pureté du lait.) Mais au moins pouvons-nous leur rendre cette justice que, par des méthodes appropriées de désinfection et par une juste distribution d'eau pure, on a pu arriver à l'extinction complète de ce qui était une maladie répandue, douloureuse et funeste.

Mais, dira-t-on, que vient faire ici la vivisection? Les ingénieurs et les administrateurs ne sont pas des vivisecteurs.

Assurément non. Mais leurs actes ont été déterminés par

l'opinion publique. Et l'opinion publique, en hygiène, est le résultat de l'opinion médicale qui a prêché dans le désert pendant de longues années et qui enfin a réussi à s'imposer au public. Or cette opinion médicale résulte uniquement d'expériences de pathologie.

Jusqu'à ce qu'on ait découvert et isolé le germe de la fièvre typhoïde, jusqu'à ce qu'on ait précisé les conditions vitales de ce germe, et les moyens de le détruire (tout cela par des expériences sur les animaux inférieurs), nulle connaissance approfondie de la fièvre typhoïde n'était possible.

La bactériologie est à la base de l'hygiène. C'est par des mesures hygiéniques que les maladies peuvent être prévenues, et la base de la bactériologie, c'est l'expérience sur les animaux.

Je me permettrai d'ajouter encore un mot relatif à la question de la sérothérapie.

Quelques personnes objectent, à tout traitement par le sérum, que le sérum et les substances qui s'y trouvent sont des substances répugnantes.

C'est par ce mot très expressif que le Lord de Justice Fletcher Moulton a synthétisé et paraphrasé l'attitude des antivivisectionnistes à propos de la sérothérapie.

Miss Lind, de Hageby, a caractérisé ce produit de *moyenâgeux*, mot tout à fait dépourvu de sens, dans cette occasion, mais qui vaut mieux, je suppose, que le mot « sale produit de Behring », élégante expression employée par une des amies de miss Lind pour le sérum antidiphtéritique.

On a justement défini les choses *sales* des choses qui ne sont pas à la place qui leur convient.

Ainsi du sang sur un tapis, par exemple, est chose sale et répugnante, car il ne doit pas être là. Mais quand le sang (ou le sérum, lequel en est l'élément liquide) se trouve dans le cœur ou dans les artères et les veines, alors il est en sa juste place. Il fait son devoir nutritif quand, par les petits

canaux que nous appelons des capillaires, il arrive au contact des tissus.

Un des devoirs du sang est de protéger notre corps en détruisant les germes morbides qui ont pu y pénétrer, en dépit de toutes nos précautions.

Nous sommes tous exposés, tant qu'on ne défendra pas de cracher en public, aux germes de la tuberculose; mais nous ne mourons pas tous de cette maladie. C'est parce que les globules blancs de notre sang veillent et sont aptes à détruire les germes morbides qui pénètrent en nous.

C'est quand les globules blancs du sang sont au-dessous de leur tâche, que les individus peuvent être alors envahis et vaincus par la maladie.

Or, pour aider les globules blancs à accomplir cette importante fonction, la coopération de certaines substances dissoutes dans le sang est nécessaire. Une de ces substances auxiliaires récemment découverte a été appelée *opsonine*.

Le mot d'opsonine vient d'un terme grec qui signifie *préparant le repas*.

L'opsonine agit soit en ajoutant aux bactéries une substance qui les rend attaquables par le globule blanc, soit en détruisant ou neutralisant des substances incluses dans la bactérie qui en auraient écarté les globules.

Les globules blancs n'attaqueraient et ne dévoreraient pas les bactéries d'une culture pure; mais ils le font aussitôt sans peine après que les bactéries ont été plongées dans le sérum.

Et le sérum qui est le plus efficace pour agir ainsi (à la manière d'un condiment), c'est celui d'un animal qui a été précédemment infecté par cette même bactérie et qui a pu en guérir.

Ce ne sont pas là des affirmations fantaisistes. C'est toute une série de faits qu'on peut facilement suivre sur lamelles de verre exposées à la température du corps et examinées au microscope. On sait que si la levure de bière, qui est très

semblable à maints égards aux bactéries, croît dans une solution sucrée. Le sucre est détruit et disparaît. et deux nouvelles substances venant du sucre prennent sa place : l'alcool et le gaz acide carbonique.

Si une bactérie pousse dans le sang, elle ne produit pas d'alcool, mais bien d'autres poisons tout à fait de la même manière que la levure produit de l'alcool.

Ces poisons s'appellent des *toxines*. Or il y a dans la partie liquide du sang des substances qu'on appelle des *antitoxines*, parce qu'elles neutralisent les toxines produites par les bactéries. Leur présence constitue un procédé de défense contre les effets redoutables que produiraient sans elles les toxines.

Ce qu'il y a de merveilleux dans cette défense, c'est que, quoique nous possédions tous une certaine quantité d'antitoxine dans notre sang, la quantité croît proportionnellement à la quantité de toxine. Il est de connaissance vulgaire qu'un travail manuel répété augmente la dureté de la main. Le frottement a stimulé l'épiderme et la peau de telle sorte que la peau s'épaissit. On pourrait citer nombre de cas établissant combien le corps est capable, quand il le faut, d'intensifier ses procédés de défense.

C'est exactement de la même manière que la présence d'une toxine excite les cellules vivantes à produire des quantités d'antitoxine de plus en plus grandes, de sorte que le sang va rester riche en antitoxine pour un long temps après.

Cela explique pourquoi une personne qui a eu une maladie infectieuse n'est pas apte à la prendre de nouveau. Elle est immunisée pour un certain nombre d'années, parce que son sang est riche en antidotes.

Le principe de la sérothérapie dépend de ces faits définitivement établis. Par exemple, dans le traitement actuel de la tuberculose, le devoir du médecin est de fortifier la puissance thérapeutique de la Nature. Une bonne alimentation

et l'air pur fortifieront la vigueur du sang et augmenteront la puissance germicide qui lui est naturelle. Quelquefois cela seul suffit, mais dans d'autres cas ce n'est pas assez, surtout lorsque la maladie est trop avancée et que le nombre des bactéries est trop grand pour que nos faibles globules du sang puissent lutter contre elles. Alors le médecin va un peu plus loin et introduit l'opsonine convenable en l'injectant sous la peau; ce qui simplement augmente la résistance du malade par une méthode parfaitement naturelle.

Dans le cas de la diphtérie, l'antitoxine nous apparaît comme bien plus efficace que l'opsonine.

On inocule la diphtérie à un cheval et, quand il s'est rétabli, on recueille son sang.

Ce sang est riche en antitoxine, c'est-à-dire en l'antidote naturel que le cheval a été capable de produire pour arriver à la guérison.

On fait coaguler le sang; on enleve le caillot. Le liquide qui surnage s'appelle le sérum. Et le sérum contient l'antidote.

Si maintenant un autre cheval est atteint de diphtérie et qu'on veuille le guérir rapidement, quoi de plus naturel que de lui injecter le sérum de l'animal qui vient de guérir?

On épargnera à ce second cheval la peine et le temps de fabriquer lui-même l'antitoxine et, de fait, il a été prouvé maintes et maintes fois que le second cheval va guérir avec une rapidité étonnante.

Alors les pathologistes ont fait un pas de plus et ils se sont dit : Pourquoi l'antidote contre la dipthtérie ne servirait-il qu'aux animaux? Pourquoi de ce sérum de cheval ne ferais-je pas bénéficier les êtres humains affectés de la maladie? Le poison de la diphtérie est beaucoup plus redoutable pour l'homme et le tue beaucoup plus vite qu'il ne tue un cheval. Par conséquent, il faut se hâter d'employer cet antidote.

L'expérience a été faite. Elle a été suivie d'un absolu

succès. C'est le seul traitement employé aujourd'hui, et tout médecin qui s'y refuse est presque un criminel.

Si je suis entré dans ces brèves et, je pense, simples explications sur la sérothérapie, c'est que beaucoup de gens ne la peuvent comprendre. Ils ne se rendent pas compte des termes techniques que des hommes de science parlant pour des hommes de science, emploient presque exclusivement. Même j'espère que quelques-uns des plus raisonnables adversaires de l'expérimentation animale seront convaincus que par cette sérothérapie nous n'allons pas contre la nature, mais bien à son aide.

Ce sont ces choses *répugnantes* dont se sert la nature pour guérir les maladies infectieuses. En introduisant dans le corps des opsonines ou des antitoxines, nous mettons les choses en leur vraie place, et par conséquent il faut laisser les expressions de *répugnantes* et de *sales*, à ceux qui sont des sots et des ignorants.

II

LA VIVISECTION

Par M. Charles Richet.

Le but de ce mémoire est d'exposer, aussi impartialement que possible, les raisons qui militent pour et contre la vivisection. Mais c'est un physiologiste qui parle, de sorte que personne ne sera surpris de le voir défendre une pratique qui est à la base de la science qu'il professe.

Qu'il lui soit cependant permis de dire d'abord en quelle haute estime il tient toutes les personnes qui, noblement éprises d'un idéal très élevé, refusent à l'homme le droit d'infliger la douleur, ou même la mort, à l'animal. Rien n'est plus généreux que cette pensée. Oui assurément, il faut faire du bien, et non du mal, aux êtres vivants, et il n'est pas suffisant, pour avoir le droit, de disposer de la force. L'homme est plus fort que l'animal, mais cette supériorité de la force ne crée pas le droit.

Notre morale n'est pas seulement formée de devoirs vis-à-vis des êtres humains ; elle est plus générale ; elle s'étend à tous les êtres capables de souffrance.

Eh bien ! les physiologistes ne sont ni des ignorants ni des barbares ; et ils ont parfaitement compris ce grand

devoir. S'ils se résignent à la vivisection, c'est pour de multiples raisons que je vais exposer.

Mais il sera bien entendu que ma défense de la vivisection n'impliquera aucun mépris, aucune raillerie, aucun sentiment non amical pour ceux qui la combattent avec acharnement. Leur polémique n'est pas toujours courtoise ou loyale; mais il importe peu; et je ne répondrai qu'aux objections sérieuses que l'on a opposées à la vivisection. Autrement dit encore, je ne prendrai dans les arguments des antivivisectionnistes que les arguments légitimes, ceux qui méritent d'être méthodiquement et profondément étudiés par tout homme de bonne foi. Je laisserai de côté, volontairement, les injures et les sottises [1].

1. Ici je dois mentionner une note anonyme qui a reçu une publicité considérable (*How scientific cruelty is defended*. London, 1907, 4 p.). Dans cette note, il est répondu à un article que j'avais jadis écrit sur la vivisection. Certes, à vingt-quatre ans de distance, j'aurais le droit de renier en partie les idées de mon jeune âge. Pourtant, dans l'ensemble, mes opinions n'ont guère varié sur la vivisection et plus que jamais je la considère comme nécessaire.

Néanmoins je reconnais que le chiffre de trente laboratoires de physiologie, que j'indiquais jadis, est aujourd'hui notablement inférieur à la réalité. C'est plutôt 300 que 30 laboratoires de physiologie qu'il faudrait dire. Mais un laboratoire de physiologie n'est pas nécessairement un laboratoire de vivisection. La chimie physiologique, les études sur les ferments, la psychologie physiologique n'exigent pas la vivisection. Des physiologistes éminents tels que mon maître, Marey, ont fait très peu de vivisections. Même dans les laboratoires d'expérimentation, on ne fait pas des vivisections tous les jours, et notamment sur les chiens! Loin de là! Dans la ville de Paris, par exemple, où tous les chiens expérimentés sont des chiens errants fournis par la Préfecture de Police, il n'y a pas beaucoup plus de 1 000 chiens par an livrés pour l'expérimentation. Or les laboratoires de Paris représentent comme activité au moins la moitié de tous les laboratoires de France réunis.

Je considère donc comme une immense plaisanterie cette affirmation faite par l'illustre Schiff à Mme Kingsford qu'il avait lui, Schiff, expérimenté sur plus de 14 000 chiens, soit un par jour pendant cinquante ans! Que la plaisanterie de Schiff soit bonne, j'en doute; mais ce n'en est pas moins une plaisanterie.

Les autres objections de l'auteur anonyme ne signifient que ceci : c'est que les physiologistes travaillent pour acquérir de l'argent? ou de la gloire, et nullement pour servir l'humanité (!!). C'est encore qu'on rend cruels les jeunes gens en leur faisant voir des expériences cruelles. Mais l'auteur oublie simplement qu'il n'est pas à l'heure actuelle un physiologiste *honorable* qui

I

Les limites nécessaires à la vivisection.

Tout d'abord, je déclare, sans craindre d'être démenti par aucun physiologiste, qu'il y a eu dans le passé des excès presque coupables et que dans le présent on en pourrait citer encore. Je crois bien que, même aujourd'hui, on trouverait çà et là, dans quelques laboratoires de physiologie, des jeunes gens, passionnés pour la science peut-être, mais n'ayant pas suffisamment réfléchi sur la douleur, et alors ne craignant pas d'imposer à d'innocents animaux des tortures inutiles ou presque inutiles. Je pourrais citer à cet égard des faits nombreux, douloureux à raconter et cependant qu'il faut avoir le courage de dénoncer.

Pour ne citer qu'un fait, qui est abominable, je mentionnerai ceci, qui est ancien, datant d'une quarantaine d'années environ : c'est que, dans les Écoles vétérinaires, les études de médecine opératoire ne se faisaient pas sur le cadavre,

consente à faire de longues et angoissantes vivisections sur un animal non anesthésié. Je n'ai pas à défendre ceux qui font autrement. et je réprouve énergiquement l'emploi du *curare*. Alors que devient toute la discussion de mon anonyme contradicteur? Elle tombe à plat.

Quant à prétendre que les expériences sur les lapins et autres animaux ne servent en rien à l'humanité, j'avoue que je ne comprends pas; et d'autant moins qu'on a pris pour exemple les expériences de Claude Bernard. Comment! Claude Bernard découvre le sucre dans le sang et le glycogène dans le foie; la glycosurie par action nerveuse; l'action de l'oxygène et de l'oxyde de carbone sur les globules du sang; l'action du suc pancréatique sur les graisses; le rôle du pneumogastrique dans l'innervation du cœur; et on veut que toutes ces grandes découvertes, qui ont renouvelé la physiologie, n'exercent pas leur permanente influence sur toute la médecine et sur toute la thérapeutique! Je me révolte contre cette conception enfantine, d'une médecine empirique qui ne se préoccupe pas de rechercher la vérité, qui ne songe qu'à l'application pratique grossière, et qui ne considère comme utile que ce qui amène immédiatement et directement la guérison d'une maladie donnée. Toute vérité est utile, toute ignorance est funeste; et la puissance de l'homme a pour limite l'étendue de son savoir. Il faut renoncer à discuter avec ceux qui n'ont pas compris cette idée simple.

mais sur l'animal vivant. De sorte que la pauvre lamentable victime, généralement un cheval, servait, vivante encore, à toutes les opérations que le vétérinaire est appelé à pratiquer. Le détestable argument qu'on donnait alors pour excuser cette barbarie, c'est que le vétérinaire doit être familier avec les réactions d'un animal vivant, et que, pour être en état de bien faire une opération sur un animal malade, il faut qu'il ait pu d'abord la pratiquer plusieurs fois, non pas sur un cadavre de cheval, mais sur un cheval plein de vie, pouvant se défendre et devant alors être, par des procédés spéciaux, maintenu immobile. Mais il ne paraît pas que ce soit là une justification suffisante et les antivivisectionnistes ont pu heureusement obtenir gain de cause, et changer les mœurs des vétérinaires expérimentateurs, si bien que maintenant, dans aucune École vétérinaire, on ne fait plus d'opérations que sur le cadavre.

Ainsi, pour ce qui est de la médecine opératoire, il n'est pas douteux que toute vivisection doit être absolument proscrite. Je discuterai plus loin la question de savoir si cette interdiction doit être morale ou juridique, recommandée comme un précepte d'humanité, ou bien imposée par des lois sous peine de prison ou d'amende. Pour le moment, il me suffira d'établir qu'il est barbare et inepte de faire servir un animal qui souffre à des exercices de médecine opératoire.

Mais je vais plus loin, et sur ce point je ne serai peut-être pas d'accord avec beaucoup de mes amis et collègues. Il me paraît que les démonstrations expérimentales de physiologie ne doivent jamais être faites sur des animaux qui souffrent. On a abusé beaucoup de ces expériences d'enseignement, très différentes des expériences d'investigation. Si important qu'il soit de montrer à des étudiants un fait de physiologie, je n'estime pas que cette importance soit plus grande que la souffrance d'un animal. Et là encore je vais prendre un exemple.

Il s'agit de la distinction des nerfs moteurs et des nerfs sensitifs.

Magendie, en 1811, reprenant une idée vaguement émise par Charles Bell, a démontré que les racines antérieures nerveuses partant de la moelle épinière donnent le mouvement aux muscles, tandis que les racines postérieures sont exclusivement destinées à la sensibilité. De sorte qu'il y a des nerfs antérieurs, moteurs, et des nerfs postérieurs, sensitifs. Pour démontrer qu'il en est ainsi, il faut évidemment opérer sur un animal vivant et sensible.

Mais la démonstration en a été abondamment faite, par beaucoup de physiologistes, de 1830 à 1850, et je ne crois pas qu'on ait le droit de recommencer, pour le seul profit de l'enseignement, cette cruelle opération. Elle est non seulement cruelle, mais inutile; car elle consiste à mettre à nu les racines antérieures et les racines postérieures de la moelle épinière, et cela uniquement pour permettre aux étudiants de voir que l'excitation des racines antérieures provoque du mouvement, et non de la douleur, tandis que l'excitation des racines postérieures provoque de la douleur, et non du mouvement. Or, pour faire bien comprendre à des élèves cette distinction des nerfs moteurs et des nerfs sensibles, il me suffira d'un tableau noir et d'un peu de craie; et je prétends avec la craie et le tableau noir expliquer très clairement toutes les modalités de ce phénomène. Non seulement la craie fait comprendre *aussi bien* que la vivisection, mais elle fait comprendre mieux; car l'expérience est si délicate, si difficile, elle a besoin pour être comprise d'être vue de si près, que, parmi les auditeurs, il en est deux ou trois à peine qui puissent bien la voir. Les autres assistants n'ont eu que l'affreux spectacle d'un animal mutilé réagissant vaguement à des excitations qui portent dans la profondeur d'une plaie sur des organes qu'ils ne voient pas.

Ce qui rend cette expérience spécialement cruelle, c'est

qu'on ne peut pas se servir d'anesthésiques, attendu que, précisément, il s'agit de rechercher si l'animal est sensible ou insensible. On ne peut donc, par définition même, opérer sur un animal insensible.

Et alors tout de suite, entrant plus avant dans la difficulté du problème de la vivisection, nous pouvons nous demander si les démonstrations de physiologie expérimentale sur des animaux vivants ont le droit d'être faites lorsque l'animal a été rendu insensible par le chloroforme.

Quoique plus loin je compte revenir sur cette importante question de l'anesthésie, je dois dès maintenant déclarer que je ne comprends pas la répugnance qu'on peut avoir à opérer sur un animal anesthésié. Du moment qu'il est insensible, il ne souffre pas, et alors pourquoi hésiter à faire sur cet être insensible des expériences prolongées? Il me paraît tout aussi inhumain de faire bouillir du lait que d'exciter le nerf pneumogastrique d'un chien qui ne peut pas souffrir. Le lait ne souffre pas; le chien ne souffre pas; dans l'un et l'autre cas, c'est de la matière vivante, mais de la matière insensible. Par conséquent pour les démonstrations physiologiques, tout individu capable de réflexion reconnaîtra qu'il n'y a aucun inconvénient à expérimenter sur des animaux qui ne souffrent pas.

Je ferai deux restrictions cependant : la première, c'est que le professeur appellera avec énergie l'attention des élèves sur ce fait que l'animal est insensible, qu'on n'a pas le droit de faire l'expérience sur un animal sensible; que nous avons nous, physiologistes, plus que tous les autres hommes, le devoir d'être humains vis-à-vis de l'animal. Le professeur de physiologie devra alors profiter de cette occasion pour développer chez tous les auditeurs les sentiments de pitié et de générosité, qui sont ce qu'il y a de meilleur dans l'homme. En un mot, il devra s'excuser en quelque sorte de faire une vivisection, et prouver qu'elle n'est légitime que lorsqu'elle ne comporte aucune souffrance.

La seconde restriction, c'est que l'animal ainsi chloroformé ou anesthésié ne doit pas se réveiller. S'il présente encore les plus faibles signes de sensibilité, il faut lui donner du chloroforme jusqu'à ce que l'anesthésie soit complète; et enfin il doit être sacrifié après l'expérience, sans qu'il ait repris conscience de lui-même.

Somme toute, la mort dans ces conditions est une mort douce. Nous tous, qui disparaîtrons après une longue et certainement douloureuse agonie, nous envierons, dans les longues tortures qui précèdent notre fin, cette absence de souffrance, cette terminaison rapide de toute douleur qui est la mort de l'animal anesthésié.

Aussi bannissons-nous complètement toute expérience douloureuse, dont le but sera uniquement didactique. Après tout, je ne vois pas quelles sont les expériences de vivisection douloureuses qui sont nécessaires à l'enseignement de la physiologie. Toutes les études sur les réflexes ne peuvent se faire que sur l'animal décapité; et alors il n'est, bien entendu, plus question de douleur, car il serait absurde de supposer à la moelle épinière la faculté d'avoir la notion de la douleur. Ce serait la négation de tous les faits physiologiques les mieux connus.

Les expériences sur le cœur (de la grenouille et de la tortue notamment) se font mieux sur l'animal décapité que sur l'animal intact; et on peut même les faire sur le cœur séparé de l'organisme. Il serait puéril de ne pas oser regarder battre le cœur vivant de la tortue morte (dont la conscience est morte!) Et quant aux mammifères, toutes les expériences sur le cœur et sur la respiration qui sont nécessaires dans un cours de physiologie se font admirablement sur un animal absolument insensible.

Mais nous n'en avons pas fini avec les difficultés de l'enseignement physiologique, car il y a certains empoisonnements dans lesquels le chloroforme ne peut pas être employé.

Puisque la propriété essentielle du chloroforme est d'empoisonner les cellules nerveuses, on ne peut étudier les effets de la plupart des poisons sur un animal profondément chloroformé. On peut très bien voir encore les effets de l'oxyde de carbone qui empoisonne le sang ; mais les autres poisons n'agissent plus ; et cependant il est de la plus haute importance de montrer à des étudiants en médecine les effets de certaines substances toxiques redoutables.

Qu'il me soit permis de me citer moi-même. Si peu partisan que je sois des démonstrations expérimentales douloureuses, je fais exception pour une expérience qu'il me paraît essentiel de présenter dans toute son horreur aux jeunes gens qui assistent à mon cours. Je veux parler de l'essence d'absinthe. Si l'on injecte dans les veines d'un chien deux ou trois gouttes d'essence d'absinthe, il est pris aussitôt d'une violente attaque d'épilepsie avec hallucinations, convulsions, écume à la gueule. C'est un tableau véritablement effrayant, qui inspire à tous ceux qui l'ont vu la terreur de ce poison. Mais c'est précisément pour cette terreur même que je fais l'expérience. Ce malheureux chien aura eu, pendant dix minutes, un accès d'ivresse et d'épilepsie absinthique ; mais au bout d'une heure il sera complètement remis. En même temps les deux cents étudiants qui auront vu ce hideux tableau garderont gravé dans leur esprit le souvenir de cette fureur épileptique, et, pendant tout le cours de leur vie, ce souvenir de jeunesse leur restera. Ils pourront alors, par leur propagande contre l'absinthe, exercer autour d'eux une influence salutaire, empêcher peut-être dix, quinze, cent personnalités humaines de se détruire par cet abominable poison. Mieux vaut, après tout, donner à un chien dix minutes d'absinthisme que de laisser cinquante familles humaines plongées par l'absinthisme dans la dégradation et dans la misère.

En résumé, pour les exercices de médecine opératoire, *il n'en faut jamais faire sur l'animal vivant ;* pour les dé-

monstrations de physiologie expérimentale destinées à l'enseignement, *il faut ne les faire que sur les animaux décapités ou anesthésiés ;* et quant aux intoxications, sauf de très rares exceptions, *ne pas en faire l'objet de démonstrations expérimentales.* Il me semble que ces formelles déclarations pourraient être acceptées par tous les physiologistes, comme par tous les antivivisectionnistes.

II

La douleur et la mort.

Mais nous n'avons pas encore touché le fond du problème; car la physiologie est tout autre chose qu'une démonstration. Il s'agit de la recherche de la vérité. Et on voit tout de suite que la démonstration d'une vérité déjà acquise, si intéressante qu'elle soit, ne peut se confondre avec la recherche d'une vérité inconnue. Or, nous prétendons, ainsi que tous les physiologistes, que nous avons le droit — voire même le devoir — pour diminuer les souffrances humaines, d'infliger quelques souffrances aux animaux. Je vais essayer d'établir cette proposition :

1e Il est reconnu universellement, sauf peut-être par les brahmes, que nous avons le droit de tuer un animal dangereux ou offensif. Je ne crois pas qu'il y ait d'homme assez sot pour craindre de tuer le moustique qui lui pique la peau. Personne n'a de scrupule à écraser la vipère qui va le mordre, ou la chenille qui va manger les feuilles de ses arbres fruitiers. Même, s'il y a une invasion de sauterelles qui menace nos récoltes, nous avons le droit d'anéantir ces légions d'ennemis. Refuser à l'homme le droit de se défendre contre l'animal, c'est une proposition si ridicule qu'il est inutile de la combattre.

Non seulement nous avons le droit de combattre les animaux offensifs : les rats, les souris, les chenilles, les saute-

relles, les punaises, les moustiques, les serpents, les loups, les tigres, les hyènes et tous les animaux féroces ou malfaisants, mais encore nous avons le droit de tuer les animaux nécessaires à notre nourriture. Je n'ignore pas que certaines religions proscrivent l'usage de la viande. Je n'ignore pas non plus qu'une alimentation exclusivement végétale peut être substituée à notre alimentation habituelle, qui est mixte, c'est-à-dire à la fois animale et végétale. Mais, quoique l'alimentation végétale soit possible, nos civilisations occidentales admettent dans les conditions ordinaires de la vie le principe d'une nourriture mixte. Si, en effet. l'alimentation devait être exclusivement végétale, il serait interdit de chasser et de pêcher, d'élever des animaux de volaille ou de boucherie, et il faudrait s'alimenter exclusivement avec du blé, du riz, du maïs, de l'herbe et des fruits. Il n'est pas douteux que l'homme ainsi alimenté pourrait vivre, et même assez bien vivre : mais le végétarisme serait une réforme des mœurs tellement radicale, que, dans un article se rapportant uniquement à la vivisection, je ne puis aborder ce vaste problème.

Je reconnais que, parmi les antivivisecteurs, ceux qui sont en même temps des végétariens sont conséquents avec eux-mêmes. Tout en ne refusant pas à l'homme le droit de tuer l'animal dans le cas de légitime défense, ils ne veulent pas faire usage de chair, car ils contestent à l'homme le droit de tuer un animal pour sa nourriture. Alors ils vivent uniquement de fruits et de légumes. A ces végétariens il est difficile de répondre, car, après tout, l'alimentation animale n'est pas indispensable à la vie humaine, et c'est une innocente satisfaction que de construire par la pensée, des civilisations nouvelles dans un des fantastiques royaumes de l'utopie.

Mais ce n'est pas aux végétariens que nous nous adressons. C'est à ces nombreux antivivisecteurs qui ne craignent pas de boire un bouillon et de manger une aile de poulet,

qui ne reculent pas d'horreur devant une côtelette, et qui sont capables de prendre deux fois par jour de la viande pendant toute leur existence. Ceux-là doivent se rendre compte qu'il a fallu tuer l'animal qui leur sert de nourriture : assommer le bœuf, égorger le mouton, saigner le porc, asphyxier les morues et les sardines. Je ne parle pas des supplices que des préparations savantes ou des sports élégants réalisent pour l'agrément de nos repas : des oies gavées pendant des mois et clouées sur des planches; des faisans, des perdrix, des lièvres, tués à la chasse pour l'orgueil d'un beau coup de fusil; des poissons jetés dans des barques, pantelants et succombant à une longue asphyxie : tous supplices que l'homme impose à l'animal pour son plaisir et sa faim.

Peut-être ces antivivisecteurs n'ont-ils jamais visité un abattoir au moment où se fait l'égorgement des moutons. Il y a là, ligaturés et étendus sur une immense table, cinq cents malheureux moutons, le cou tendu, devant lesquels passe le boucher qui, d'un seul coup de couteau, tranche le cou et la gorge de ces malheureux : un flot de sang s'écoule, des convulsions déchirent le corps, et, au bout d'une minute ou d'une minute et demie seulement la mort survient.

C'est la mort, dans toute sa sauvage horreur, infligée par l'homme à l'animal. Et il y a des antivivisecteurs qui acceptent cette sauvage horreur.

Il est vrai que, s'ils reconnaissent implicitement à l'homme le droit de tuer l'animal — puisqu'ils profitent, pour leur alimentation, de cette mort —, ils ajoutent que l'homme a le droit de tuer, mais qu'il n'a pas le droit de faire souffrir.

2° Or il est impossible de savoir la limite qui sépare l'être qui souffre de l'être qui ne souffre pas. Et je défie qu'on établisse une ligne de démarcation quelconque entre un être capable et un être incapable de douleur.

Les plantes ne souffrent certainement pas. Et déjà il est

quelques difficultés à savoir quelle limite précise sépare l'animal de la plante. Quand on laisse exposée à l'air une infusion de foin par exemple, il se développe des microbes divers. Une savante et minutieuse analyse a permis de distinguer, parmi ces innombrables microrganismes qui pullulent dans l'infusion, des bactéries et des infusoires. Or on sait maintenant que les bactéries sont des plantes et que les infusoires sont des animaux. Si donc on élimine tout animal de toute expérimentation, on n'aurait pas le droit de faire bouillir une infusion de foin sous prétexte qu'elle contient des infusoires qui sont des animaux.

Mais parlons sérieusement. Ces infusoires sont tellement proches des bactéries qu'on les peut confondre avec elles, comme on les a confondus en effet jusqu'à ces dernières années. Nombre d'êtres inférieurs ont été appelés autrefois zoophytes, c'est-à-dire animaux-plantes; et il est insensé de leur supposer une conscience de la douleur. Les éponges, les coraux, les actinies, les astéries, les oursins ont un système nerveux central si peu développé et des réactions si indistinctes qu'on ne peut guère leur supposer de conscience intelligente, et par conséquent de sensibilité à la douleur. D'ailleurs, je ne vois pas bien en quoi leurs réactions seraient différentes s'ils avaient la notion de la douleur. Quand on touche les tentacules d'une astérie, on voit, auprès des tentacules touchés, une sorte d'agitation s'établir dans les tentacules voisins; mais elle ne gagne pas les tentacules des autres branches; de sorte qu'une conscience générale ne paraît pas exister, sinon à un état prodigieusement rudimentaire, chez tous ces êtres inférieurs. Chez certains mollusques, il n'y a pas de tête, Ainsi les huîtres et les moules, nommées pour cela *acéphales*, n'ont probablement aucune conscience. Je ne me ferai donc aucun scrupule soit de manger des huîtres vivantes, soit d'expérimenter sur des huîtres et des moules vivantes, puisqu'il paraît évident qu'il n'y a pas de douleur chez elles.

Chez les insectes, il n'en est pas de même ; et déjà on voit apparaître les premiers signes de la douleur.

Cependant il ne faut pas confondre douleur et signes de la douleur. Quand on prend un lombric et qu'on le coupe en trois segments, chacun des segments s'agite et se contorsionne avec frénésie. Il faudra donc admettre qu'il y a de la douleur dans les trois segments, autrement dit que cet être ne possède pas de centre de la douleur ; ce qui est passablement absurde. Il est beaucoup plus rationnel de supposer que les mouvements désordonnés de l'animal sont simplement le résultat d'une forte excitation nerveuse, et que le traumatisme s'accompagne de réflexes défensifs, mais ne provoque aucune perception douloureuse.

Mais sur les animaux supérieurs, et spécialement sur les vertébrés, il y a douleur ; cela ne peut être mis en doute, et, quoiqu'il soit impossible de savoir au juste en quoi consiste la conscience de la douleur sur un animal, et que la plus profonde obscurité règne encore, et peut-être régnera toujours, sur la conscience et les sensations de l'animal, il serait ridicule de nier qu'un chien dont on a écrasé la patte ne souffre pas. Il est assez vraisemblable que toute douleur est beaucoup moins nettement perçue par le chien que par l'homme. Mais enfin c'est un phénomène du même ordre, et identique, à l'intensité près.

Or la douleur, à l'étudier profondément, consiste en deux éléments essentiels : d'abord, un ébranlement du *moi* conscient; puis la prolongation de cet ébranlement. Si le *moi* n'est pas nettement conscient, s'il ne va pas jusqu'à s'affirmer lui-même en se séparant du monde extérieur, on ne peut pas dire qu'il y ait véritable douleur. Chez les êtres humains jamais le *moi* ne s'affirme avec autant de force que dans le cas d'une impression très douloureuse. De sorte que chez des êtres dont les réactions sont machinales, automatiques, réglées par d'autres forces que par l'affirmation du *moi* et une volonté librement délibérée, la douleur devient

tellement vague, tellement confuse, qu'elle n'existe pour ainsi dire pas. Le plus grand philosophe des temps modernes, DESCARTES, avait imaginé le système des animaux machines, système qui a été tourné en ridicule par les ignorants, et cependant auquel on est presque forcé de revenir quand on fait l'étude approfondie des réflexes. Pour les animaux supérieurs (mammifères et oiseaux), il faut admettre qu'il y a une conscience du *moi*, mais une conscience assez vague. Alors que chez les vertébrés inférieurs, cette conscience est bien plus rudimentaire encore, si tant est qu'elle existe. J'ai peine à concevoir qu'une grenouille puisse réfléchir sur son *moi*; affirmer son existence vis-à-vis du monde extérieur, et dire ou penser : *Je souffre.* Tout être qui ne peut pas penser qu'il souffre et méditer sur sa souffrance ne souffre véritablement pas. Et, quoique je n'aie pas la prétention de pénétrer dans la conscience d'une grenouille, je m'imagine que la grenouille n'a qu'une notion indistincte de sa souffrance.

Même pour les vertébrés supérieurs, comme les oiseaux, les lapins, les cobayes, la souffrance est probablement assez vague. Il ne suffit pas pour dire qu'ils souffrent de les voir agités par des contorsions et se livrant à des réactions de défense. L'enfant nouveau-né, qui n'a ni intelligence, ni mémoire, ni conscience, est probablement incapable de vraie souffrance consciente; et cependant il crie et pleure quand il a faim ou quand on le pique. Mais ces cris et ces larmes ne suffisent pas pour me permettre d'affirmer qu'il ressent et perçoit une véritable douleur. C'est une excitation nerveuse qui se traduit par des réactions de défense; ce n'est pas l'affirmation consciente d'un moi douloureusement ébranlé.

Il faut, pour qu'il y ait douleur, que l'impression ne soit pas fugitive, mais durable. L'affirmation du *moi* ne suffit pas. Il faut encore que cette affirmation soit prolongée. Une douleur, si intense qu'on la suppose, qui traverserait l'organisme pendant une seconde, et qui ne laisserait aucun retentissement douloureux derrière elle, ne serait pas une

vraie douleur. Je consens à ce qu'on m'inflige le plus atroce supplice, si on peut m'affirmer qu'au bout d'une seconde j'en aurai perdu tout souvenir, et que nulle trace n'en restera. L'avulsion d'une dent ne dure peut-être qu'une seconde, mais on s'en souvient toute la vie; car, pendant quelques minutes, la douleur continue à être atroce et ne s'éteint pas dans la mémoire définitivement ébranlée. Donc nous pouvons certainement considérer que la douleur est un phénomène de mémoire. Chez tout être qui n'a pas de mémoire, la douleur n'est qu'un vain mot.

De ces faits, dégageons une conclusion générale : sous peine de tomber dans un grossier anthropomorphisme, nous ne pouvons appliquer à la douleur de l'animal les données que nous possédons sur la douleur humaine[1]. Chez l'homme la netteté de la conscience, et la prolongation des sensations par la mémoire font que la douleur peut acquérir une intensité extrême. Mais chez l'animal, à mesure que l'intelligence s'amoindrit et que la mémoire devient plus rudimentaire, la douleur va en diminuant. Et, sans que nous ayons le droit d'être très affirmatifs, puisque nous sommes en de profondes ténèbres pour la connaissance de la conscience animale, il me paraît que très rapidement, quand on redescend l'échelle animale, la douleur devient de plus en plus vague, à peine perçue, aussi indistincte que la conscience du *moi*.

Nous avons donc le droit de faire des vivisections sur les êtres qui ne souffrent pas parce qu'ils n'ont pas de *moi*. Or cette absence de mémoire, de conscience et d'intelligence s'étend *assurément* à tout le règne végétal; *presque certainement* à tous les groupes d'invertébrés; et *probablement* aux vertébrés inférieurs.

En définitive il ne reste plus que les mammifères et les

1. Dans le petit libelle dont j'ai parlé précédemment, on cite une phrase du Prof. PRITCHARD « que les divers animaux ont une peau d'épaisseur différente, mais que la sensibilité est la même chez tous, y compris l'homme ». Il me semble que le Prof. (?) PRITCHARD n'a guère approfondi la psychologie générale, et qu'on le refuserait à un examen de physiologie.

oiseaux qui soient capables d'une véritable douleur. Quoique cette douleur soit assurément des plus confuses, elle est certaine. Il faut en tenir compte sous peine d'être un barbare. Aussi restreindrons-nous le problème de la vivisection à la vivisection sur les animaux supérieurs, qui seuls sont aptes à souffrir.

III

De l'anesthésie dans la vivisection.

Quelques mots sont nécessaires pour indiquer ici avec précision ce qu'est l'anesthésie.

Par définition, un anesthésique est une substance qui, sans paralyser l'activité du cœur et de la respiration, abolit la sensibilité. De fait, toutes les fois que la sensibilité générale est abolie, il y a en même temps abolition de la conscience, de l'intelligence et de la mémoire.

Le caractère d'une substance anesthésique est en outre de n'agir que passagèrement. Au bout d'un certain temps, le poison est éliminé, et alors peu à peu reviennent l'intelligence, la conscience et la mémoire, en même temps que la sensibilité.

On sait que l'admirable découverte de l'anesthésie générale, permettant de faire des opérations sur l'homme sans douleur, est due au hasard. Ce sont des dentistes américains, Horace Wells et Morton, et peut-être d'autres encore, qui découvrirent par hasard que le protoxyde d'azote a le pouvoir, lorsqu'on le respire, de faire disparaître pendant quelque temps, — un temps qui suffit à une opération chirurgicale, — toute sensibilité à la douleur (1840). Puis ils découvrirent les effets de l'éther (1842). Depuis lors, bien d'autres anesthésiques ont été découverts, notamment le chloroforme, préparé en 1832 par Soubeiran, mais dont

Flourens et Simpson n'ont découvert qu'en 1847 les propriétés anesthésiantes.

Maintenant les physiologistes et les chirurgiens connaissent admirablement le mode d'action des anesthésiques. Les anesthésiques empoisonnent la cellule nerveuse, siège de l'intelligence et de la sensibilité, mais respectent les fonctions du système nerveux cardiaque et du système nerveux qui commande la respiration. Un individu chloroformé respire régulièrement; son cœur bat rythmiquement; mais toute intelligence a disparu; il n'a plus ni volonté, ni mémoire, ni même d'actions réflexes, et on peut, sans provoquer chez lui le moindre phénomène de sensibilité, pratiquer les opérations les plus douloureuses.

Or tout nous permet d'affirmer que l'animal anesthésié se comporte comme l'homme anesthésié; c'est-à-dire que le chloroforme donné à un animal abolit toute sensibilité à la douleur. Il s'ensuit en toute évidence que, sur un animal anesthésié, les vivisections ne doivent provoquer aucune douleur. Tous les physiologistes en sont tellement convaincus que, si humains qu'ils soient, ils ne se font aucun scrupule de poursuivre, sur un animal anesthésié, et bien anesthésié, de longues vivisections.

Si le chloroforme ne peut pas, pour une raison quelconque, être employé, on peut se servir d'autres anesthésiques, en particulier du chloral et de la morphine. Le chloral, à une certaine dose, produit une anesthésie complète, et il est d'une administration beaucoup plus facile que le chloroforme. Autrefois on l'injectait aux chiens et aux lapins en faisant une petite piqûre à une veine. J'ai indiqué un autre procédé qui permet d'éviter même cette piqûre : Il suffit d'injecter la solution de chloral dans l'abdomen. Au bout de deux ou trois minutes, l'animal, chien, lapin ou cobaye, est pris d'une sorte d'ivresse; il chancelle, tombe par terre, et, au bout de dix minutes à peu près, il est en anesthésie complète. La morphine peut être injectée à des

doses très fortes aussi sans déterminer la mort. A vrai dire, l'animal morphiné n'a pas absolument perdu toute sensibilité à la douleur, mais la douleur faible qu'il perçoit alors est passagère. Sous l'influence d'une excitation traumatique un peu forte il s'éveille pour quelques secondes, mais bientôt il retombe dans un profond sommeil, de sorte que la morphine est loin d'être un anesthésique aussi parfait que le chloral et le chloroforme.

Pourtant le chloroforme, le chloral et l'éther ont pour le physiologiste un grave inconvénient : ils abolissent la sensibilité, mais ils abolissent en même temps les actions réflexes. Or, dans beaucoup d'expériences, il est indispensable de pouvoir étudier les réflexes, c'est-à-dire la réaction fondamentale du système nerveux. Aussi les physiologistes, plus préoccupés, il faut bien le dire, d'assurer l'immobilité de l'animal que son insensibilité, ont-ils recours à une autre substance, le *curare*, dont les propriétés ont été admirablement étudiées par Claude Bernard.

Le curare est un poison que les indigènes des bords de l'Amazone préparent avec une liane de la famille des Strychnées. Ils font bouillir la plante avec divers ingrédients, de manière à obtenir finalement une sorte de résine noirâtre, un suc gommeux, qu'ils placent dans de petites calebasses qu'on peut se procurer en Europe. Ce suc sert aux Indiens à imprégner leurs flèches de chasse et aux physiologistes à expérimenter sur un animal immobile. Le curare se dissout dans l'eau, et une solution de quelques centigrammes de curare, injectée sous la peau d'un chien, ou d'un chat, ou d'un lapin, amène au bout de quelques minutes la mort de l'animal; mort due non à l'arrêt du cœur, mais uniquement à la paralysie de la respiration. Aussi l'animal curarisé peut-il continuer à vivre pendant plusieurs heures, si l'on fait la respiration *artificielle*, en suppléant par un soufflet à la respiration naturelle qui est paralysée. Durant plusieurs heures l'animal est complètement immobile; le

cœur bat avec force et régularité, pourvu que l'insufflation d'air dans les poumons introduise dans son sang la quantité d'oxygène nécessaire à la vie des tissus. Or, dans ces conditions, comme Claude Bernard l'a si bien montré, la sensibilité n'est pas abolie. Il y a immobilité; il n'y a pas anesthésie. Soient deux animaux, l'un chloroformé, l'autre curarisé, ils sont tous deux également inertes ; mais l'animal chloroformé est insensible, tandis que, selon toute vraisemblance, l'animal curarisé a conservé sa sensibilité intacte.

Aussi est-il impossible de dire que le curare remplace les anesthésiques; car *le curare n'est pas anesthésique.*

Or j'ai pu découvrir (en 1894) une substance qui a les propriétés anesthésiques du chloroforme, et qui cependant n'abolit pas les actions réflexes, de sorte que les physiologistes peuvent l'employer en toute sécurité pour les expériences qui, autrefois, nécessitaient l'emploi du curare. Cette substance, c'est le *chloralose*, que Hanriot et moi, en 1894, nous avons obtenu, en faisant réagir le chloral anhydre sur le glycose. Je ne puis décrire ici ses propriétés chimiques ou physiologiques; je dirai qu'à petite dose (25 centigrammes environ) c'est un excellent hypnotique pour l'homme, et qu'à dose plus forte, injecté dans la veine d'un chien ou d'un lapin, il amène une anesthésie complète, sans toucher ni à la respiration, ni au cœur, ni aux actions réflexes.

Depuis cette époque, beaucoup de physiologistes — et je crois pouvoir dire presque tous les physiologistes — ont renoncé à l'emploi du curare, et n'emploient plus que le chloralose, qui est un anesthésique parfait, puisqu'il permet d'étudier toutes les actions réflexes, quoique l'anesthésie soit absolue.

On objectera qu'il faut faire une petite piqûre à la veine pour introduire le chloralose dans la circulation; mais cette piqûre est vraiment si peu de chose qu'il y aurait enfantillage à s'en préoccuper. Quel médecin hésite à faire une pi-

qûre à la peau d'un malade, pour lui injecter une solution de morphine? D'ailleurs, si l'on poussait la sensiblerie jusqu'à ne pas oser ouvrir la veine d'un chien pour l'endormir, on pourrait éviter même cette piqûre en mélangeant le chloralose aux aliments de l'animal sur lequel on veut expérimenter. Une demi-heure ou trois quarts d'heure après cette ingestion, il est dans un état de parfaite anesthésie.

Pour toutes ces raisons, la vivisection avec anesthésie me paraît absolument légitime. Du moment qu'on reconnaît à l'homme le droit de tuer un animal, on a le droit de le tuer comme on veut, pourvu qu'on lui épargne la souffrance.

Réfléchissons en effet à ceci, qu'un animal doit mourir lui aussi, tout comme nous. Or la mort naturelle serait certainement pour lui une longue et cruelle agonie de quelques heures, de quelques jours, de quelques semaines, peut-être. Eh bien! nous remplaçons la hideuse vieillesse, les affres d'une torture prolongée, par un sommeil sans rêve, qui, tout de suite, plonge l'être dans le néant, sans qu'il ait passé par l'intermédiaire d'une souffrance nécessaire. Est-ce là se montrer inhumain?

Pour ma part, je regretterai sur mon lit de mort qu'il ne se trouve pas de physiologiste pour me faire disparaître en paix, sans que je perçoive les déchirants combats de l'agonie finale, et m'anéantir sous le chloroforme, l'éther, le chloralose, la morphine ou le chloral, qui tous me donneraient une douce mort et la facile terminaison de tout.

IV

De l'expérimentation autre que la vivisection.

Mais il faut donner au mot « vivisection » son acception la plus vaste. Il ne s'agit pas seulement de faire des sections de nerfs, des stimulations de glandes, ou des excitations de

muscles. Il est des expériences de plus longue durée dans lesquelles il n'y a pas de mutilations proprement dites, mais des intoxications ou des injections. Il est évident, en effet, que la douleur est souvent provoquée par autre chose que par un instrument tranchant. A-t-on le droit de faire de prolongées intoxications ?

Pour traiter la question dans toute son ampleur, nous poserons le problème de la manière suivante :

A-t-on le droit, pour étudier une maladie, de la donner à un animal?

Pour moi, la réponse n'est pas douteuse, et j'affirme que c'est notre droit.

En effet, comme tout individu non prévenu sera forcé de le reconnaître, les maladies ne peuvent être étudiées à fond que par l'expérimentation. L'observation clinique, portant exclusivement sur l'homme, ne peut donner que des résultats sommaires, incomplets, bien moins riches en documents multiples que les résultats fournis par l'expérimentation, variable à l'infini. Si nous étions limités à la vieille observation hippocratique, qui consiste à étudier les symptômes et la marche d'une affection morbide, nous serions réduits à d'assez pauvres ressources. Si la méditation des aphorismes d'Hippocrate constituait toute la science médicale, la science médicale serait tristement vide. Mais, heureusement, il n'en est pas ainsi. De merveilleux progrès ont été réalisés qui nous permettent d'avoir sur la nature des maladies, et, par conséquent, sur leur traitement et sur leur prophylaxie, des idées tout autres que celles du Père de la Médecine. Ceux-là mêmes qui s'élèvent contre l'expérimentation physiologique ne seraient pas, je m'imagine, s'ils étaient malades, désireux de se faire soigner par un médecin hippocratique, lequel ne voudrait pas tenir compte de toutes les découvertes modernes, sous prétexte qu'elles ont été acquises par des expérimentations *in anima vili*.

Mais, pour bien discuter la question, il ne convient pas

de rester dans le vague. Arrivons aux faits précis. Je citerai seulement trois découvertes dont l'importance est considérable, et qui n'ont été établies que par la seule expérimentation.

Ce sera d'abord l'*antisepsie*. Pendant des siècles et des siècles, les chirurgiens opéraient sans comprendre pourquoi la mort frappait à coups redoublés leurs opérés. Vainement ils déployaient une grande habileté. L'opération avait beau réussir, le malade mourait.

L'érysipèle, le tétanos, l'infection purulente sévissaient lamentablement. Tout accouchement exposait à la mort; les plus petites blessures étaient suivies des accidents les plus graves; dans certaines amputations, par exemple, il y avait une mortalité de 70 p. 100. On n'osait toucher ni au péritoine, ni aux articulations, car toute opération sur le péritoine ou les articulations était sûrement mortelle.

Mais Lister et Pasteur sont venus! Ils ont tous deux, simultanément et concurremment, démontré que toutes les maladies des opérés étaient des infections par des parasites. En empêchant les plaies d'être contaminées par des parasites, on empêche toute infection; la plaie, si étendue qu'elle soit, guérit toujours, car les plaies sont innocentes tant qu'elles ne sont pas infectées.

Voilà l'étonnante et simple vérité que Lister et Pasteur ont établie. Et on ne prétendra pas que c'est là une donnée tellement simple, que la seule observation clinique aurait pu la fournir. Car cette assertion serait contredite par les faits. Des milliers et des milliers de chirurgiens, jusqu'à 1868, n'avaient rien compris à l'infection. Il a fallu, pour comprendre ce grand mot d'infection, qui résume toute la chirurgie et toute la médecine, injecter du pus à des animaux, recueillir les microbes qui se développaient alors dans leur sang, les isoler, les cultiver, les injecter de nouveau, et produire une maladie expérimentale. C'est ainsi seule-

ment qu'on a pu comprendre le mécanisme de l'antisepsie, et, par conséquent, l'appliquer au traitement des opérations et des plaies. Il y aurait tout un livre à écrire sur ce sujet, en trois ou quatre gros volumes, de sorte que je ne peux en donner même un aperçu sommaire. Je constate seulement que, tant que les cliniciens se sont bornés à observer les malades, ils n'ont rien pu comprendre, rien analyser, rien prévoir. Il a fallu expérimenter, sacrifier quelques centaines de souris, de rats et de lapins, pour démontrer que l'érysipèle est une maladie inoculable, que l'infection puerpérale est de même nature que l'infection purulente, que toutes ces maladies sont dues à des microorganismes, et que certaines substances, dites antiseptiques, peuvent empêcher le développement de ces germes funestes.

Il paraît tout simple aujourd'hui de savoir (et il semble aux gens naïfs, ignorants du passé et impuissants à se figurer le passé, que ce sont là des notions connues de toute éternité) que des instruments, de l'eau et des linges chauffés à 120° ne contiennent plus de germes vivants. Mais cette découverte n'est pas bien ancienne. C'est Pasteur qui, de 1863 à 1873 l'a établie par des expériences mémorables au prix de quelques maladies données à des rats et à des cobayes.

Alors — j'en appelle au bon sens de tous ceux qui me liront — vaudrait-il mieux effacer les souffrances de ces rats, de ces cobayes et de ces lapins, et revenir à l'ancien temps, où la mortalité dans les maisons d'accouchement était quelquefois de 40 p. 100? (elle est aujourd'hui de 0,02 p. 100). Faut-il condamner comme de grands criminels Lister et Pasteur, parce qu'ils ont osé inoculer quelques microbes à de pauvres lapins et déterminer chez ces malheureux animaux — qui seraient morts depuis longtemps sans cela — des maladies expérimentales pour éviter à des milliers et des milliers d'êtres humains d'atroces maladies naturelles?

La seconde découverte que je citerai, c'est celle de la contagiosité de la tuberculose. Des milliers et des milliers de médecins avaient soigné des tuberculeux. Il y a trois mille ans Hippocrate décrivit la tuberculose avec toute la précision qu'on pourrait y mettre aujourd'hui. D'illustres médecins de tous pays avaient essayé d'analyser la nature de cette terrible maladie, et d'en prévenir la cause; cependant ils n'avaient pas pu, d'après l'observation clinique seule, prouver ce qui est aujourd'hui d'observation banale, que la tuberculose est contagieuse. En 1864, un médecin français, Villemin, eut l'idée simple et géniale d'inoculer à des lapins les masses tuberculeuses qu'on trouve dans les poumons des phtisiques. Ces lapins devinrent phtisiques à leur tour, et ils moururent au bout de quelques semaines, avec des granulations tuberculeuses disséminées dans leurs poumons et dans leur foie. Il était donc démontré que la tuberculose était contagieuse. Plus tard Koch a pu découvrir, en 1878, que l'élément actif de cette contagion est un microbe spécial. Mais, si importante que soit la découverte du microbe de la tuberculose (le bacille de Koch), le fait essentiel, dominateur, c'est que la tuberculose est contagieuse.

Et une fois que ce grand fait est devenu évident, une révolution profonde s'est faite dans l'hygiène sociale, dans le traitement et la prophylaxie de ce mal terrible. Nous savons maintenant que le tuberculeux porte en lui les germes qui vont pouvoir développer le même mal, par conséquent nous savons comment nous préserver contre la tuberculose; il faut détruire les habitations où ont vécu les tuberculeux, prendre des mesures sanitaires contre les viandes malsaines, défendre nos enfants contre les laits contaminés. En un mot, nous sommes armés contre une maladie dont l'expérimentation nous a appris à connaître la seule et unique cause, la contagion.

Jadis on croyait que les maladies étaient dues à une sorte de colère divine, ou, ce qui revient à peu près au

même, à certaines vapeurs épidémiques insaisissables s'étendant à toute une population, s'attaquant aux individus isolés, frappant, comme l'ange exterminateur, au gré de sa fantaisie, telle ou telle malheureuse victime. On lui prêtait, à la maladie, une sorte de volonté ou de caprice s'exerçant au hasard; et on était désarmé contre ce hasard. Même on n'y réfléchissait pas. On se résignait à être malade, et on attendait la maladie, sans rien faire contre elle, engourdi dans une sorte de fatalité orientale. Le médecin hochait la tête, constatait le mal, et se bornait à indiquer des traitements inefficaces, qui n'étaient, suivant une parole célèbre, qu'une longue méditation sur la mort.

Mais les temps sont changés; il n'y a plus de fatalité dans la tuberculose. Il y a des imprudences, des erreurs, des vices, des vices sociaux surtout. On peut presque dire que, s'il y a encore des tuberculeux, c'est à cause de nos défectueuses institutions sociales. Nous laissons d'innombrables populations végéter, misérables à ce point que sept ou huit individus logent dans le même taudis infect. Dans les faubourgs de nos villes grouille toute une enfance, pervertie, moralement et matériellement, par la misère. Donc, s'il y a encore des tuberculeux, c'est de notre faute : ce n'est pas, comme autrefois, parce qu'on ne savait pas : car on sait. Le fléau peut être combattu, et, si on le laisse tellement puissant encore, c'est parce qu'on n'a pas le courage d'appliquer à l'hygiène publique et à l'hygiène individuelle ce que la science nous a définitivement montré. Prévoir, c'est savoir; et maintenant nous savons. Or il ne faut pas oublier que c'est aux expérimentateurs seuls que nous devons ce grand bienfait.

D'ailleurs, si imparfaite que soit encore la défense contre la tuberculose, elle n'a pas été nulle; de grands progrès ont été faits : la mortalité a diminué dans une proportion considérable. Depuis vingt-cinq ans, la mortalité s'est abaissée de près de 25 p. 100, et en Angleterre, notamment,

où les règlements d'hygiène publique, énergiquement soutenus par le bon sens de la population, sont sévèrement appliqués, la mortalité par la tuberculose a diminué de 50 p. 100. Ce n'est qu'un commencement, et un prochain avenir nous donnera peut-être l'extinction complète de la maladie.

Alors, en toute bonne foi, je demanderai si les lapins que Villemin a sacrifiés pèsent plus dans le progrès universel, et même dans la morale publique, que les dix millions d'individus qui, par le progrès de l'hygiène, ont été préservés d'une mort précoce et douloureuse. J'estime à grand prix la vie et la souffrance de 50 lapins ; mais, au risque de paraître barbare, je préfère à ces 50 lapins les dix millions de jeunes gens qu'a sauvés la découverte de Villemin, et tous ceux qu'elle sauvera encore.

D'autant plus que les études expérimentales faites sur la tuberculose n'ont pas seulement préservé les hommes ; elles ont aussi préservé les animaux. Grâce à Koch, on dispose d'un moyen simple pour reconnaître si un animal est ou n'est pas tuberculeux. Koch a pu extraire des microbes tuberculeux une substance qu'il a appelée *tuberculine*. Il avait cru d'abord que cette tuberculine guérit la maladie ; mais c'était là probablement une erreur ; des expériences ultérieures ont montré que la tuberculine a une tout autre action que de guérir. Elle a la propriété, lorsque elle est injectée en toute petite dose à un animal tuberculeux, de provoquer une fièvre intense, tandis que sur un animal normal elle ne détermine aucune réaction. Si alors on injecte la tuberculine à tous les animaux d'une étable, on peut s'assurer — ce qui était impossible autrement — que tels ou tels de ces animaux sont tuberculeux ou indemnes. Toutes les vaches, qui après l'injection de tuberculine présentent une élévation thermique, sont tuberculeuses : les autres sont au contraire certainement en bonne santé.

Ainsi peut se faire l'inspection sanitaire des étables et

des bergeries. Ainsi peut-on protéger non seulement les hommes, mais encore les animaux, contre l'infection tuberculeuse.

De pareils résultats n'ont pu être obtenus qu'au prix de nombreuses et méthodiques expériences. Quel que soit le génie des antivivisecteurs, ils n'auraient pu, réduits à leurs propres forces intellectuelles, rien imaginer de semblable. Ce n'est pas dans un cabinet de travail qu'on peut découvrir cette longue série de faits imprévus, extraordinaires, presque miraculeux, qu'a pu déceler l'expérimentation du laboratoire. L'homme, a dit Pascal, se lasse de concevoir, plutôt que la Nature de fournir; et l'expérimentation, c'est la Nature interrogée par l'homme.

La troisième découverte, que je prendrai encore pour exemple afin de démontrer la valeur de l'expérimentation, c'est l'histoire de la *sérothérapie*. Et on me permettra de m'étendre un peu sur ce sujet, puisque j'ai eu la bonne fortune de pouvoir, en 1888, faire l'expérience décisive qui fut le principe de la sérothérapie.

En inoculant un microbe venant du pus (*Staphylococcus pyosepticus*), à des lapins et à des chiens, je développai une maladie chez les lapins et chez les chiens. Mais les chiens ne mouraient pas, tandis que tous les lapins mouraient des suites de l'infection. Je pensai alors que, la cause de cette résistance étant dans la différence du sang, je pourrais rendre le lapin réfractaire à l'infection en lui injectant le sang du chien normal : l'expérience réussit. Les lapins qui avaient reçu du sang de chien, lorsqu'ils étaient infectés ensuite par le staphylocoque, devenaient très malades, mais ne mouraient pas. Plus tard je pris, non pas le sang d'un chien normal, mais le sang d'un chien ayant reçu l'infection staphylococcique et guéri de cette infection, et j'injectai ce sang à des lapins. Or, *les lapins ayant reçu du sang de chien infecté et guéri étaient devenus complètement réfrac-*

taires à l'infection microbienne. Le principe de la sérothérapie était trouvé (5 nov. 1888).

Depuis cette époque, la sérothérapie a été appliquée par Behring en Allemagne et par Roux en France à la diphtérie (1892). Ces deux savants ont pu montrer que le sang des animaux, et notamment des chevaux, qui ont été infectés de la diphtérie et qui ont guéri, peut, lorsqu'il est injecté à des malades atteints de diphtérie, diminuer dans une proportion extraordinaire la durée et l'intensité de la maladie. Il n'est plus maintenant d'autre traitement. Un médecin est coupable, et presque criminel, s'il ne l'emploie pas; car les résultats thérapeutiques en sont véritablement merveilleux.

Je ne parle pas seulement de l'observation clinique. Tous ceux qui ont vu les effets d'une de ces injections de sérum chez des enfants diphtériques sont véritablement stupéfaits de la résurrection à laquelle ils assistent, quelques minutes seulement après l'injection. Le malheureux enfant, à la face violacée, aux membres convulsés, qui respirait à peine, renaît à la vie dès qu'il a reçu la bienfaisante injection de sérum. Ces faits sont tellement nets qu'une fois qu'on les a vus, on ne les oublie plus. Mais j'appellerai seulement l'attention de mes lecteurs sur une statistique résultant de plus de 500 000 observations prises en Angleterre, aux États-Unis, en France, en Russie, en Allemagne, en Italie, en Autriche, partout enfin. La mortalité avant 1892 (car la méthode sérothérapique a mis quatre ans à être connue et pratiquée) était de 45 p. 100. Après 1892, cette mortalité n'est plus que de 12 p. 100 [1]. Par conséquent sur 100 malades atteints de diphtérie il y en a 30 que sauve le traitement sérothérapique.

1. Ces statistiques peuvent se trouver dans tous les livres techniques, et je renverrai ceux qui seraient curieux de les connaître par le détail aux mémoires spéciaux et aux excellents traités de pathologie qui ont été publiés en Angleterre, en France et en Allemagne.

Arrêtons-nous un instant sur ce chiffre qui semble une abstraction à ceux qui n'ont pas réfléchi. Il y a actuellement en Europe à peu près 300 000 enfants par an qui sont atteints de diphtérie. De 1892 à 1907, cela fait 4 500 000. La proportion de 30 p. 100 est alors 1 350 000. Voilà le nombre des enfants qu'a sauvés la sérothérapie depuis quinze ans. Mettons même un million seulement en chiffres ronds : ce sera peut-être assez pour justifier la mort des 25 chiens, des 100 lapins que j'ai sacrifiés, des 200 chevaux que Behring et Roux ont employés à la préparation du sérum antidiphtérique. Un million de familles en deuil! un million d'espérances fauchées dans leur fleur! il n'y a que des fanatiques pour dire que cela ne pèse pas dans la balance.

Et même, — pourquoi ne le dirai-je pas hautement? — cette soi-disant humanité des antivivisecteurs me paraît tout le contraire de l'humanité. Pour satisfaire à la conception qu'ils se sont forgée d'un certain idéal, ils font bon marché de la vie et de la douleur humaines. Cent mille mères pleurant leur enfant, cent mille pauvres petits enfants, la gorge ouverte, asphyxiant et râlant, voilà ce que ces âmes sensibles déclarent peu de chose en comparaison d'un lapin qui a reçu dans le ventre un peu de sang de chien! Ils ont, ces philanthropes, une idée fixe. Que l'humanité souffre, pleure et meure! Peu importe, pourvu que l'idée fixe, poussée jusqu'au délire, triomphe!

Après tout, s'ils persistaient à croire que l'obscure et incertaine douleur d'un lapin malade ne vaut pas la certaine et atroce souffrance de cent mille créatures humaines, je ne peux dire qu'une chose, c'est que je les plains.

Ces trois exemples, de l'antisepsie, de la tuberculose et de la sérothérapie suffiront peut-être à justifier la pathologie expérimentale. Il est maintenant une autre science expérimentale, que je vais essayer de justifier aussi : c'est la thérapeutique.

On ne peut connaître l'action des médicaments qu'en étudiant l'action des poisons, car tous les médicaments à doses fortes sont des poisons. Or, pour bien connaître un poison, il faut l'expérimenter sur l'animal.

On n'a donné le chloroforme qu'après que Flourens en eut déterminé les propriétés anesthésiques chez l'animal.

Liebreich, après qu'il eut découvert le chloral, en a étudié les propriétés physiologiques sur l'animal, et c'est après de longues et savantes études seulement qu'il a pu le faire entrer dans la thérapeutique humaine. Or le chloral est un des médicaments les plus répandus, qui a soulagé d'innombrables patients.

Quand j'ai fait mes études sur le chloralose, avant d'en prendre moi-même, pour connaître ses effets, j'ai commencé par en donner à des chats et à des poules. J'ignorais le degré de toxicité de cette substance nouvelle, inconnue encore, et, au risque de passer pour très pusillanime, je ne voulais pas commencer par moi; je préférais essayer sur une poule. Non pas que j'estime ma vie à très haut prix, mais enfin, si peu que je l'apprécie, je crois qu'elle vaut plus que celle d'une volaille.

Beaucoup d'autres médicaments ont été ainsi expérimentés sur l'animal avant qu'on ait pu connaître leurs effets sur l'homme. Kocher a découvert l'action de la cocaïne, Knorr, celle de l'antipyrine, et ces deux admirables médicaments ne sont entrés dans la thérapeutique qu'après que leur mode d'action et leur puissance toxique eurent été déterminés sur l'animal.

En un mot, toute la thérapeutique actuelle a pour base non seulement l'observation clinique ancienne (qu'il serait souverainement idiot de mépriser), mais encore les expériences des modernes, qu'il serait tout aussi idiot de proscrire.

Peut-être certaines personnes s'imaginent-elles qu'il n'y a pas de thérapeutique, et qu'on peut remplacer par des

auto-suggestions, des prières, des hypnotisations, tout ce que les médecins emploient d'habitude pour guérir ou adoucir les maladies. A de pareilles objections il est difficile de répondre, parce que ceux qui les font n'ont jamais ouvert un livre de science ni vu un malade. Ils voient les choses comme ils veulent les voir. Ils s'imaginent que le monde extérieur est construit suivant leur fantaisie intérieure, et ils ne daignent pas prendre contact avec la réalité. Ils croient que l'enthousiasme supplée à l'instruction et qu'une certaine vague générosité peut remplacer une longue et patiente étude. Ils soutiendront peut-être que le chloral ne fait pas dormir, que la cocaïne n'insensibilise pas les tissus, que le salicylate de soude n'apaise pas les douleurs rhumatismales, et que le bromure de potassium n'arrête pas les accès d'épilepsie.

Peut-être même continueront-ils à le dire longtemps encore; il est inutile de leur répondre; le progrès continuera sans eux : « Les chiens aboient et la caravane passe. »

V

Services rendus par la physiologie expérimentale à la science et à l'humanité.

J'arrive maintenant à un des thèmes favoris des antivivisecteurs : que l'expérimentation physiologique n'a rien produit, et que les divergences des savants sont si considérables qu'elles prouvent l'impossibilité à la vivisection d'établir quoi que ce soit de stable.

Là encore la réponse est difficile par suite de l'ignorance même des hommes honorables qui nous critiquent. Assurément il reste encore bien des points incertains dans la physiologie, et rien n'est plus facile que d'y trouver d'éclatantes et d'abondantes contradictions. Si l'on voulait s'amuser à ce travail, il y aurait de quoi écrire cinq ou six énormes

volumes. Laissons les antivivisecteurs se complaire à ce fastidieux et inutile labeur. J'aime mieux leur dire, ce qu'ils ne savent peut-être pas, c'est que la contradiction est l'essence même de la science. Comme nos démonstrations ne font pas appel à la foi, mais au raisonnement; comme nous admettons une libre discussion, une libre investigation de toutes parts, il faut, pour qu'une proposition quelconque soit adoptée sans contestation, qu'elle ait pour elle des preuves multiples et absolument certaines. Même, nos opinions n'étant jamais imposées par la foi ou la violence, nous nous plaisons à provoquer la discussion et la contradiction. Ce serait, n'en déplaise à nos adversaires, la négation même de la science qu'un livre dogmatique irréprochable, où il n'y aurait place ni pour une hésitation ni pour un doute. Il n'est pas jusqu'aux traités de géométrie et de mécanique, sciences rationnelles cependant, non expérimentales, qui ne se contredisent parfois.

On a dit avec raison que l'histoire de la science était l'histoire des erreurs humaines : erreurs qui peu à peu se rapprochent de la vérité suprême, sans y atteindre jamais. Il faut comprendre cela, sous peine d'être rebelle à la conception des vérités scientifiques.

Or, dans les traités de physiologie, on trouve, à côté de vérités bien démontrées, un nombre immense de vérités à demi démontrées, et par conséquent contestées. Or les vérités mêmes qui nous paraissent aujourd'hui définitivement acquises seront peut-être un jour ébranlées et rejetées; de sorte que nos successeurs trouveront certainement, dans nos livres actuels, une énorme quantité d'erreurs.

Mais quelle conclusion va-t-on en tirer? Ceux qui reprochent à la science physiologique de n'être qu'un tissu de contradictions et d'erreurs ont-ils jamais ouvert un livre de physiologie, par exemple, le *Text-book of Physiology* de Schaefer en deux gros volumes compacts de mille pages pour chaque volume? Ils trouveraient là des milliers de

faits positifs, incontestables, sur toutes les questions qui intéressent la physiologie.

Prenons tour à tour les grandes fonctions de la vie, et nous verrons qu'elles n'ont pu être connues que par l'expérimentation :

1° *La circulation du sang*, soupçonnée par Michael Servet, Realdo Colombo, et André Césalpin, n'a été vraiment établie que par Harvey en 1628.

Et Harvey n'a pu la démontrer que par des expériences de vivisection sur des grenouilles et des cerfs. Depuis Harvey on a précisé d'une manière admirable les lois de la circulation. Hales a montré qu'il y a une pression de sang dans les vaisseaux. Chauveau et Marey ont introduit dans le cœur du cheval des appareils permettant de mesurer la pression du sang dans le cœur, dans les artères et dans les veines. Weber a vu que le nerf pneumogastrique arrête le cœur. Ludwig a appliqué la méthode graphique à la circulation. On a pu construire des appareils délicats qui donnent la forme du pouls et mesurent la pression du sang dans les artères et dans le cœur de l'homme. Claude Bernard a découvert qu'il y a des nerfs donnant le mouvement aux vaisseaux capillaires. Bref, toute l'histoire de la circulation est due uniquement à la vivisection, et il serait ridicule de parler de nos incertitudes à cet égard; car les lois biologiques qui président à la circulation, mécaniques ou nerveuses, nous sont aussi bien connues que celles des combinaisons de l'azote avec l'oxygène.

2° *La respiration* était restée profondément inconnue quant à sa nature intime jusqu'à Lavoisier. Lavoisier plaça des cobayes dans une boîte remplie de glace, mesura la quantité de chaleur dégagée, la quantité d'oxygène consommée, la quantité d'acide carbonique produit; et il en sut déduire les lois fondamentales de la vie, à savoir que la vie est essentiellement une combustion. Il fit aussi des expé-

riences sur lui-même. Or, quelque respect qu'on ait pour un cobaye, trouvera-t-on mauvais que Lavoisier ait expérimenté sur un cobaye après avoir expérimenté sur lui-même.

Quant aux lois qui règlent cette consommation d'oxygène et cette production d'acide carbonique, il a fallu mettre dans des cages des animaux de toute espèce et de toute taille. Et il n'est peut-être pas de physiologiste qui n'ait fait cette expérience, au risque d'ennuyer les chats et les chiens qu'il expose ainsi, sans d'ailleurs leur faire de mal, à des températures ou à des alimentations diverses. D'ailleurs, pour étudier les échanges respiratoires. les physiologistes expérimentent aussi sur l'homme. Veut-on leur imposer l'extraordinaire scrupule qui les empêcherait d'expérimenter aussi sur l'animal?

Pour prendre un excellent exemple des services que rend la physiologie expérimentale non pas à la science seulement, — ce qui serait d'ailleurs parfaitement suffisant, — mais à l'humanité, je citerai les expériences de Paul Bert relatives aux pressions atmosphériques élevées. Il y a des ouvriers qu'on fait travailler sous l'eau à vingt ou trente mètres de profondeur pour construire des piles de pont ou explorer des carcasses de navires submergés. Or on avait observé depuis longtemps que quelques-uns de ces hommes mouraient subitement en revenant à la surface. La physiologie expérimentale a pu découvrir la cause de cette mort. Lorsqu'un homme (ou un animal) soumis à plusieurs pressions atmosphériques est brusquement décomprimé, l'azote, dissous dans le sang, se dégage tout à coup et produit des embolies gazeuses qui empêchent la circulation dans les capillaires. Sachant cela, on a pu éviter la mort des ouvriers travaillant à quatre atmosphères de pression en ne les décomprimant que lentement, c'est-à-dire en ne les ramenant que lentement à la pression atmosphérique normale. Est-ce être un barbare que de préférer la mort de ces braves gens

à la mort de quelques chiens qui vont servir à établir cette grande loi?

J'ai pu démontrer que, si la température extérieure est très élevée, comme dans les journées les plus chaudes de l'été, les chiens qui ont une muselière meurent rapidement d'hyperthermie, car ils ne peuvent plus se refroidir par une respiration haletante. Certes cette expérience a coûté la vie à quelques chiens, mais n'en a-t-elle pas préservé beaucoup d'autres, en indiquant dans quelles conditions il ne faut pas mettre de muselière aux chiens. Et je ne parle pas ici, bien entendu, des conséquences théoriques de cette expérience.

La respiration artificielle, qui peut sauver les individus submergés, est une des conquêtes de la physiologie expérimentale: car on a pu en déterminer les meilleures méthodes et les conditions essentielles par des expériences tout à fait précises. N'est-ce rien que de savoir le moyen de ramener les noyés à la vie?

3° *La digestion* est aussi uniquement connue par l'expérience. Il y a dans la science deux ou trois cas d'individus qui, après un traumatisme ou une opération, furent atteints d'une fistule gastrique, c'est-à-dire d'une ouverture abdominale par laquelle on peut pénétrer dans l'estomac et y introduire des aliments. Or, si l'on s'était contenté de ces observations accidentelles, on n'aurait eu que d'assez médiocres résultats. Alors les physiologistes ont fait des fistules gastriques expérimentales. Les chiens ainsi opérés, après une maladie de quelques jours, guérissent parfaitement. Certains physiologistes en ont conservé pendant plusieurs années, qui étaient gais, caressants, dociles, et qui ne semblaient nullement se plaindre de leur sort. Ils étaient mieux nourris, et plus heureux, et plus choyés que les nombreux chiens errants, faméliques, qui vaguent dans la campagne. Ils n'étaient pas plus à plaindre qu'Alexis de Saint-Martin (observé en 1831 par de Beaumont) et que Marcellin (qu'au début de ma carrière j'ai observé en 1878). Récemment un

éminent physiologiste russe, Pawloff, a pu, sur des animaux auxquels il avait fait des fistules gastriques, découvrir nombre de faits importants, absolument nécessaires à connaître pour le traitement des maladies de l'estomac; et même pour l'institution d'une alimentation normale.

Le problème de l'alimentation est en effet dans l'histoire de l'humanité un des plus essentiels, le plus essentiel peut-être. Je suppose que les anti-vivisecteurs savent qu'il y a, même en Europe, des populations nombreuses qui s'alimentent d'une manière insuffisante ou plutôt qui meurent de faim. N'est-ce pas désirable de savoir exactement la quantité de carbone, d'azote, de soude, de chaux, de phosphore qui convient à l'animal et par conséquent à l'homme? Les anti-vivisecteurs, intéressés au végétarisme, ne doivent-ils pas, avant d'oser instituer un régime végétal sur l'homme, l'instituer d'abord sur les divers animaux afin de connaître comment l'alimentation mixte peut être modifiée par une alimentation végétale et dans quelles limites ces modifications sont compatibles avec la santé.

4° *Le système nerveux* est encore moins bien connu dans sa fonction que le système circulatoire ou le système digestif. Et cependant les découvertes positives sont extrêmement nombreuses. L'action des nerfs sur les glandes, sur les muscles, le rôle des différentes parties du cerveau, les dégénérescences nerveuses, les lois des réflexes, tout cela constitue un ensemble formidable de faits bien établis.

Je ne prétends pas que tout soit connu. Hélas! non, il y a encore d'innombrables vérités à découvrir; de graves erreurs sans doute sont doctement professées, avec des contradictions multiples, des incertitudes, des confusions, ce qui prouve tout simplement que la physiologie n'est pas une science achevée, terminée, et que le dernier mot n'en est pas dit Bien aveugles ceux qui oseraient en conclure que la physiologie n'est pas une science!

On dit, il est vrai, que la physiologie comme science importe peu, que le rôle du physiologiste, au point de vue de l'allégeance des misères humaines, est nul ; et que les faits physiologiques sont inutiles à connaître. Prétendra-t-on que le médecin n'a pas besoin de savoir la physiologie? Je répondrais par une comparaison que j'ai l'habitude d'exposer aux étudiants en médecine quand je veux leur faire comprendre la nécessité d'une bonne éducation physiologique. Supposons un horloger qui se prétende capable de guérir les montres malades, mais qui, en même temps, se déclare incapable de savoir par quels ressorts et quels mystérieux mécanismes une montre saine peut marquer l'heure. Cet horloger ne m'inspirera qu'une très médiocre confiance, et je ne m'adresserai pas à lui ; car, jusqu'à preuve du contraire, je crois que la condition indispensable pour réparer une montre détraquée, c'est de savoir comment est mue une montre intacte.

Ainsi la physiologie n'existe que parce qu'il y a eu des expérimentateurs. Je ne veux pas dire par là que toutes les vérités de la physiologie sont dues exclusivement à la vivisection. Je prétends seulement qu'une physiologie sans vivisection serait étrangement grossière, limitée à quelques faits empiriques, et qu'il faut, si l'on veut proscrire la vivisection, résolument renoncer à classer la physiologie parmi les sciences. Quoi ! Nous pourrions étudier les astres et la terre, l'électricité et la chaleur, la géographie et l'histoire, et il nous serait interdit d'étudier la fonction de la matière vivante !

Ce serait d'autant plus absurde que, de toutes les sciences abordables à l'homme, la physiologie est la science la plus proche de l'homme.

Il n'y a guère que des ignorants pour oser affirmer que l'expérimentation sur l'animal ne peut pas s'appliquer à l'homme. En réalité elle est parfaitement applicable, mais avec certaines différences que les physiologistes s'exercent à connaître. Par exemple certains poisons sont à peu près

inoffensifs pour l'animal, qui sont très redoutables pour l'homme. L'alcaloïde de la belladone, l'atropine, est mille fois plus toxique pour un homme que pour une chèvre. Il est difficile de tuer un chien avec de la morphine, alors qu'une goutte de laudanum tue un enfant nouveau-né. L'oxyde de carbone est absolument inoffensif sur les invertébrés qui n'ont pas de sang rouge, de sorte que des limaçons vivent impunément dans l'oxyde de carbone pur. Et je pourrais citer bien d'autres faits encore qui sont classiques et indiqués tout au long dans les traités de physiologie.

Il y a des différences fonctionnelles entre l'homme et l'animal. Soit, et les physiologistes s'exercent à les connaître; mais il y a surtout de saisissantes homologies. Combien il serait absurde de croire que l'oxygène ne se fixe pas sur notre sang à peu près comme sur le sang d'un chat ou d'un lapin; que le pneumogastrique, qui arrête le cœur du chat et du lapin, n'arrête pas le cœur de l'homme; que la pression artérielle, qui est de 16 centimètres de mercure sur le cheval, le chien et le chat, est de 1 ou de 200 centimètres sur l'homme; que la transformation des matières albuminoïdes en urée se fait différemment chez le chien et chez l'homme! Au contraire, tout nous prouve que les lois générales sont les mêmes, et que la physiologie de l'homme, tout en n'étant pas rigoureusement, dans toutes ses parties, identique à la physiologie de l'animal, en est cependant assez voisine pour qu'il y ait une *physiologie générale*, qui comprend dans ses vastes lois les fonctions de tout être vivant, l'homme, le mammifère, le vertébré, l'invertébré, et même toute cellule vivante.

VI

La moralité et la vivisection.

Si l'on prenait au pied de la lettre les assertions des antivivisecteurs, on arriverait à cette étrange conclusion

que les victimes de la vivisection sont en nombre immense, et que la vivisection est une des calamités de notre siècle, Or, en réalité, le nombre des victimes faites par la physiologie est très faible. Essayons d'en faire à peu près le compte.

Il n'y a pas beaucoup plus de vingt laboratoires en France où se pratiquent des expériences sur les animaux. Admettons qu'il y en ait vingt en Angleterre, vingt en Italie, quarante en Allemagne, et cinquante dans les autres pays, nous arrivons au chiffre total de 150 laboratoires. Et, si nous supposons qu'on sacrifie dans chacun de ces laboratoires un chien, un chat et un lapin par jour, nous exagérons évidemment.

Supposons cependant qu'il en est ainsi ; et même admettons cinq victimes par jour avec 300 jours de travail par an, ce qui est une exagération évidente, cela fait à peu près 200000 victimes par an. Ce chiffre, énormément exagéré, et qui paraît considérable, est en réalité très faible, si on le met en présence de l'énorme quantité des êtres vivants. Il y a probablement à peu près deux milliards de mammifères qui meurent chaque année, de sorte que la proportion des animaux qui souffrent un peu (et très peu) du fait de l'homme est de 1 sur 10000. Autrement dit, cela ne compte pas.

Dans l'immense univers terrestre, il y a des milliers et des milliers de douleurs, des luttes atroces incessantes entre les animaux vivants. Chaque rocher de la mer, chaque mousse de la forêt abrite des combats féroces et devient à chaque minute le théâtre de douloureuses agonies. DARWIN a admirablement montré que la vie est une lutte, que les faibles sont écrasés par les forts, que la voix de la nature vivante est un cri de détresse plutôt qu'un hymne de joie. Donc, dans ce concert universel de la douleur animale et de la douleur humaine, la faible douleur des animaux expérimentés est peu de chose, et au point de vue absolu on a le droit de la négliger.

D'ailleurs, qu'on y réfléchisse bien. En donnant une

maladie expérimentale à un lapin par exemple, je ne modifierai guère son sort. Si je l'avais laissé abandonné à lui-même, dans un an, dans deux ans, dans trois ans peut-être, il aurait été atteint d'une autre maladie probablement plus cruelle encore que la tuberculose dont je l'ai infecté. Les chiens qui meurent de vieillesse ont un sort qui n'est guère enviable. Combien en ai-je vus, de ces vieux pauvres chiens, perclus de rhumatismes, complètement aveugles, ne pouvant plus se traîner, atteints de dégoûtants ulcères, semblant implorer le coup de grâce qui mettra fin à leur misère! Et les vieux chevaux usés; quel piteux spectacle! Ce résidu d'existence des vieux animaux est vraiment pitoyable, et, à tout prendre, ce n'est pas une dose énorme de bonheur qu'on leur a laissée en ne les sacrifiant pas quand ils étaient jeunes.

Mais je n'insiste pas sur cet argument; car on pourrait l'appliquer aux êtres humains. Les Grecs disaient : « Heureux ceux qui meurent jeunes! ils sont favorisés des Dieux! » Peut-être un jour la morale humaine permettra-t-elle d'éviter à ceux qui nous sont chers les dures et inutiles souffrances de la vieillesse! Je l'ignore. Mais ce que je sais, c'est qu'on n'est pas inhumain en sacrifiant un vieux cheval, un vieux chien, pour l'empêcher de passer par toutes les tortures que la sénilité lui réserve.

En tout cas les souffrances produites par les physiologistes qui inoculent des maladies aux animaux, sont d'un très faible poids par rapport aux souffrances naturelles. Non seulement parce que la douleur de l'animal est toujours plus ou moins plongée dans le néant d'une demi-conscience, mais encore parce que ces donleurs expérimentales sont moindres que les douleurs naturelles et qu'elles portent sur un petit nombre de victimes.

A vrai dire la question n'est pas là. Il ne s'agit pas de savoir si cette douleur animale est, au point de vue absolu, une quantité grande ou petite, dans la nature : la question

est plus haute : et il faut se demander si le fait d'infliger la douleur est compatible avec notre moralité humaine.

Tolstoï dit quelque part que les sciences ne sont rien, que l'art n'est rien, que la vraie science est celle du bien et du mal, de la justice et de l'injustice. Tout pâlit à côté de ce grand devoir; ou plutôt la vie n'a pas d'autre but que celui-là. Nous ne devons nous préoccuper que du bien, et le souci de la justice doit être notre règle unique.

Si donc, au point de vue absolu, la douleur des grenouilles et des lapins ne compte pas, elle compte beaucoup au point de vue de la moralité humaine. Qu'un enfant méchant martyrise un crapaud, ce n'est pas le crapaud qui m'intéressera; pauvre être à conscience diffuse, qui ignore sa douleur même, laquelle est minuscule, au prix des immenses douleurs que souffrent en ce moment tous les êtres de l'immense univers! Le crapaud ne m'intéresse guère; mais l'enfant m'intéressera beaucoup. C'est donc sur l'enfant cruel que se reportera toute ma sollicitude. Mes efforts tendront beaucoup moins à empêcher le crapaud de souffrir, qu'à empêcher cet être humain d'être un barbare.

Si les antivivisecteurs étaient vraiment des moralistes, et non des fanatiques, ils diraient : « Provoquer des souffrances, produire des maladies, infliger des tortures, cela est une exécrable leçon de moralité. Alors que le premier devoir de l'homme est d'être bon, vous enseignez aux jeunes gens à être méchants. Le médecin, qui doit être pitoyable pour les douleurs humaines, ne devrait pas faire l'apprentissage de sa noble profession en se montrant impitoyable pour les douleurs des victimes innocentes. Une civilisation qui accepte d'imposer mort et tortures à des êtres vivants ne peut être qu'une civilisation barbare. »

Je reconnais la force de cet argument. Et, alors que toutes les assertions précédentes des antivivisecteurs n'avaient pas réussi à me toucher, je dois avouer que cette objection de la moralité humaine m'a paru très puissante.

Je vais cependant essayer de montrer qu'elle n'est pas recevable.

Et tout d'abord, parce qu'il y a dans le monde quantité de douleurs, et de douleurs humaines, plus importantes à soulager que celles des victimes de la vivisection.

Si notre unique souci était celui de la moralité, que de batailles n'aurions-nous pas à livrer ! Il y a dans l'Inde des milliers d'individus qui meurent de faim : dans toute l'Asie, des populations innombrables périssent de maladies qu'un peu d'hygiène saurait empêcher. En Russie, en Silésie, la moitié des paysans ne mangent pas à leur appétit. La misère des mineurs est partout lamentable. Dans nos grandes villes, Paris, Londres, Berlin, ce n'est pas un fait exceptionnel, hélas ! que de trouver des individus qui meurent de faim. La mortalité effrayante des enfants de moins d'un an est due à la faim, et à la faim seule. Il y a en Europe près de deux millions d'enfants de moins d'un an qui meurent uniquement parce que leurs parents sont dans la misère, parce que la mère, au lieu d'allaiter, est forcée de travailler, de gagner sa vie dans un labeur manuel, qui tarit son lait. *Ces deux millions d'enfants qui meurent de faim, c'est l'opprobre de notre civilisation.* Et cependant on continue à vivre dans le luxe, on assiste froidement à l'agonie de frères humains qu'on pourrait soulager.

Pour ma part, je m'attendrirai volontiers sur les lapins tuberculeux, quand je verrai chez ceux qui les défendent le souci de la souffrance humaine devenu assez puissant pour que toute leur activité, toute leur fortune soient consacrées à empêcher leurs frères de mourir dans les angoisses de la faim.

Il n'y a pas seulement la famine et la misère. Il y a encore d'autres fléaux sociaux, et ces fléaux sont colossalement plus graves que celui de la vivisection. Il y a l'alcoolisme, la prostitution, la guerre. Et je n'ai pas besoin de dire que l'alcoolisme est un mal, que la prostitution est un

mal, que la guerre est un mal. Quand on aura développé la moralité humaine à ce point que l'on ne pourra envisager sans horreur ces grandes misères sociales, il sera temps peut-être de savoir s'il est permis de chercher la vérité aux dépens de quelques souffrances animales. Mais jusque-là j'ai le droit de trouver étrange l'immense pitié qu'on professe pour les chiens, avec l'immense insouciance qu'on affiche pour le sort de tant de pauvres êtres humains.

Si les antivivisecteurs étaient possédés d'un grand désir de moralité, ils essaieraient de réformer notre état social, qui est abominable, et fécond en horreurs; ils tâcheraient de donner aux jeunes gens d'autres notions que la béate satisfaction de l'état social actuel. Tant qu'on n'aura pas regardé en face les maux profonds qui rongent nos sociétés, tant qu'on se complaira dans la satisfaction égoïste de notre société capitaliste et guerrière, il ne sera pas permis, sous peine de scandaleuse hypocrisie, d'affecter des prétentions à la moralité.

Même au point de vue, très exclusif et assez mesquin, des droits de l'animal, n'y a-t-il pas, parmi les antivivisecteurs, des gens du monde qui ne se font aucun scrupule de s'amuser à la pêche ou à la chasse? Dans ce cas, on tue et on martyrise, non pas pour conquérir des vérités nouvelles, mais pour son plaisir et sa distraction. Le chasseur qui a tiré sur un lièvre lance contre l'animal blessé un chien féroce, qu'il a dressé barbarement à cette poursuite, et il assiste avec passion à cette course. Le pêcheur qui a suspendu un poisson à son hameçon est agréablement ému en soupesant les contorsions du pauvre être qui se débat. Les élégants sportsmen tirent sur des pigeons, pour faire preuve de leur adresse. Bon nombre des victimes ne meurent pas sous le coup, et vont, l'aile blessée, la poitrine traversée de plomb, agoniser dans les bois voisins. Toute une réunion de gracieuses jeunes femmes et de jeunes gens distingués suivent à cheval les angoisses d'un pauvre cerf que poursuit une meute furieuse.

Et enfin, toute la population d'une grande ville (Séville ou Madrid, Saint-Sébastien ou Valence), hommes et femmes, vieillards et enfants, se passionnent avec une frénésie inouïe pour le hideux spectacle d'un noble taureau éventrant des chevaux, harcelé par les picadors, et succombant enfin, épuisé par ses lâches ennemis. Voilà des spectacles, voilà des plaisirs qui ne font guère honneur à la moralité humaine; et je comprends fort bien que des hommes et des femmes à l'âme généreuse faisant partie des Sociétés contre la guerre, contre l'alcoolisme, contre la prostitution, envoient tout leur argent aux populations affamées, et emploient encore leur énergie à lutter contre la chasse, la pêche, le tir aux pigeons et les courses de taureaux. C'est un noble programme de vie qu'ils se sont proposé, et ceux-là ne méritent que notre admiration.

Les Sociétés de protection des animaux sont admirables et irréprochables lorsqu'elles défendent l'animal contre la barbarie humaine; par exemple quand elles empêchent les charretiers de déchirer à coups de fouet la peau d'un malheureux cheval; ou lorsqu'elles proscrivent l'attelage d'un cheval à une voiture trop pesamment chargée; ou encore lorsqu'elles interdisent les combats de coqs et les courses de taureaux. Même je suggérerais à ces Sociétés, si éprises des droits de l'animal, une protection nouvelle d'une nature toute spéciale.

Il existe quantité d'espèces animales qui, pourchassées et traquées par l'homme, sont sur le point de disparaître. Quelques-unes d'entre elles, hélas! ont pour jamais disparu; et nulle force humaine ne pourra faire renaître une espèce animale qui est éteinte.

C'est grand dommage : car ainsi des formes charmantes, plaisir de nos yeux, pourvues d'instincts curieux et délicats, sont à jamais anéanties. Et je citerai quelques exemples pour montrer à quel point il faut que l'homme protège l'animal contre l'homme même. L'homme a le goût de la

dévastation, et quand il est excité, soit par la fureur de la chasse, soit par l'appât du gain, il n'hésite pas à faire de nombreuses victimes, sans se demander si ces furieux ravages ne consommeront pas la destruction de toute une race animale.

Dans les régions polaires déjà de belles espèces ont disparu. Le grand pingouin n'existe plus. Un morse a disparu aussi. Les phoques sont en voie d'extinction : les pêcheurs se livraient à de telles orgies de destruction que des mesures internationales ont dû être prises pour empêcher la destruction totale de l'espèce. (A vrai dire, si le gouvernement anglais et le gouvernement des États-Unis ont réglementé le massacre des phoques, ce n'est pas du tout pour arrêter la destruction d'une espèce animale intéressante en soi, c'est parce que cette destruction tarissait la source d'un profit commercial important.)

La baleine était, il y a cent ans, d'une telle abondance, que 30 000 pêcheurs vivaient de cette chasse. Or nos moyens de combat contre les cétacés sont devenus tellement puissants que les baleines ne peuvent plus se défendre, et que le nombre en diminue chaque jour, à tel point qu'on peut prévoir le moment où il n'en existera plus.

En Amérique, de vastes contrées étaient parcourues par d'immenses troupeaux de bisons. On les a massacrés avec une si folle et imprévoyante ardeur que, si le gouvernement n'avait enfin pris quelques mesures de précaution, insuffisantes et tardives, il n'y aurait plus de bisons.

Les aurochs, les élans, les chamois, les ours, ont à peu près disparu, alors qu'il y a un siècle ils étaient très répandus en Europe. A mesure que l'homme s'empare de la terre pour la culture, il fait disparaître aussi les espèces sauvages, et les remplace par des espèces domestiques où la race s'avilit. Un moment arrivera malheureusement, où l'homme, tout-puissant, s'étant livré à une destruction irréfléchie de tout ce qui ne lui est pas immédiatement utile, aura effacé

de la surface terrestre tout ce qui n'est pas animal domestique. Il y aura des poules, des canards, des oies, des dindons, des pintades, des moutons, des bœufs, des ânes, des chevaux, des vaches. Peut-être, pour le plaisir de la chasse, conservera-t-on quelques chevreuils et quelques lièvres; mais les espèces sauvages qui ne se reproduisent pas en captivité ne pourront plus enchanter nos yeux. En France, on se livre à une destruction acharnée des petits oiseaux, et toutes les mesures prises pour les protéger sont inefficaces, grâce à la fureur cynégétique des habitants. L'Asie et l'Afrique qui, dans les siècles passés, étant à peu près inconnues et inexplorées des Européens, abritaient de nobles animaux, bientôt ne les connaîtront plus, si l'on ne prend des mesures de préservation. Les grands singes, l'autruche, la girafe, et surtout l'admirable éléphant, fuient devant l'homme qui les détruit sauvagement. Dans cent ans, il n'y en aura plus.

Ce n'est pas sans tristesse qu'on songe à cette civilisation future, brillante peut-être à beaucoup de points de vue, mais monotone et terne, puisqu'elle n'aura plus cette variété merveilleuse d'espèces animales diverses, qui est comme un des sourires de la nature. Une piteuse uniformité remplacera les formes variées que la sélection naturelle avait mis des milliers de siècles à faire apparaître. Et peut-être alors, quelque poète retardataire, en contemplant les vastes bergeries et les énormes poulaillers où l'homme cultivera les espèces qui lui sont utiles, regrettera-t-il le temps lointain où des oiseaux de toute espèce chantaient dans les forêts, mêlant leurs ébats à ceux des gracieux animaux que la civilisation humaine aura anéantis.

Voilà, je m'imagine, un sujet de méditation féconde et d'initiatives intéressantes pour tous ceux qui ont souci des droits de l'animal, et, si je puis m'exprimer ainsi, de l'avenir de l'animalité.

Mais le spectacle d'une vivisection, la préparation d'une

expérience de laboratoire ne se peuvent comparer aux stupides et malfaisants plaisirs de la pêche et de la chasse. Il ne s'agit pas de s'amuser, de se distraire, de trouver dans la vue du sang ou de la douleur une distraction à son ennui. C'est un tout autre mobile qui anime le savant. Il a toujours devant les yeux la pensée que son effort va apporter quelque soulagement aux douleurs humaines. S'il inocule la tuberculose à des lapins, il ne peut pas s'empêcher de penser à tous les malheureux tuberculeux qui agonisent. Il sait parfaitement que, chaque fois qu'il découvrira ne fût-ce qu'une parcelle de vérité, cette petite vérité nouvelle va pouvoir entraîner quelque féconde conséquence pour la guérison des hommes.

Ce n'est pas de gaieté de cœur que le physiologiste fait couler le sang, inocule des maladies et injecte des poisons.

Je sais les pensées qui m'animent lorsque je fais mes expériences : je sais aussi les pensées qui animent mes amis et mes collègues : ce n'est jamais sans une profonde pitié que nous osons prendre un animal bien portant, gai et confiant, pour lui donner du chloroforme ou pour lui injecter un poison. Ce respect de la douleur, loin de diminuer avec l'âge, va au contraire en se développant. De même que le médecin devient en vieillissant de plus en plus sensible aux douleurs humaines, de même le physiologiste qui a assisté à beaucoup d'expériences comprend de plus en plus la gravité d'une douleur. Il en sent tout le poids : il a une responsabilité agrandie. Sa moralité est devenue de plus en plus haute, sa sensibilité s'est accrue. Souvent il répète ce vers de Virgile :

Non ignara mali miseris succurrere disco.
(Connaissant la douleur, je puis y compatir).

Il serait donc tout à fait injuste de reprocher à l'expérimentateur barbarie ou inhumanité, car il a, plus que tout autre, le sentiment de l'immense infortune humaine, et,

s'il se résigne à expérimenter, c'est parce qu'il voit derrière son expérience un allégement à la souffrance des hommes.

On raconte que, dans une des grandes batailles de ce siècle, un général, afin de protéger la retraite de son armée, dut faire charger des escadrons de cavalerie pour lutter sans espoir contre l'infanterie ennemie. C'était envoyer ces braves gens à une mort assurée. Il n'hésita point cependant, et, les larmes aux yeux, donna l'ordre de la charge, convaincu, comme tout général doit l'être, qu'il faut parfois sacrifier quelques existences humaines au salut de l'armée et au salut de la patrie.

Eh bien! nous nous considérons comme des soldats menant la bataille contre les forces aveugles et néfastes de la Nature. A certains jours, il faut, pour triompher des maladies et des ignorances, immoler quelques victimes. Nous n'hésitons pas alors, et nous ne devons pas hésiter.

Il me paraît même que ces hommes qui passent leur vie au milieu des poisons et des virus, dans des salles nauséabondes, parmi des êtres souffrants et gémissants, alors qu'ils n'ont d'autre récompense d'un long labeur que la satisfaction du devoir accompli, méritent l'estime et le respect de tous. Ils ne recherchent ni l'argent ni les honneurs. Ce n'est pas dans les laboratoires de physiologie qu'on s'enrichit. Ce n'est pas dans les laboratoires de physiologie qu'on conquiert de grandes positions sociales. Mais qu'importe! On a employé sa vie à diminuer la douleur des autres. On a devant soi un autre idéal que celui des antivivisecteurs, la douleur humaine, beaucoup plus respectable, en dépit de toutes les phrases, que la douleur animale.

Aussi, quand on parle de vivisection ou d'expérimentation à des jeunes gens, ne peut-on pas être taxé d'immoralité; car le travail, la recherche de la vérité, la pitié pour les infortunes humaines, la pitié aussi pour les infortunes animales, voilà, je m'imagine, ce qui doit grandir l'âme des jeunes gens qui nous écoutent.

VII

Des lois contre la vivisection sont-elles nécessaires?

Nous aborderons maintenant, en quelques mots seulement, un côté intéressant et tout à fait pratique, de la question. Dans certains pays comme en Angleterre, il est des lois qui réglementent la vivisection. Dans d'autres pays, comme en France, en Allemagne et en Italie, il n'y a rien d'analogue; par conséquent l'opinion est incertaine à cet égard.

Au début de cet article, j'ai reconnu que, malgré l'exagération de leurs plaintes, les antivivisecteurs avaient rendu de réels services à la moralité générale en appelant l'attention sur les excès commis par quelques vivisecteurs. Personne plus que moi ne reconnaîtra ce bienfait, et j'accorde volontiers que leurs prédications ont eu dans l'ensemble quelques heureux résultats. Mais convient-il d'aller plus loin, et d'interdire ou simplement de réglementer la vivisection?

Pour les raisons données plus haut, il me paraît que l'interdiction serait absurde et néfaste, aussi bien dans le pays de Harvey et de Hunter que dans les pays de Bernard et de Pasteur, de Galvani et de Spallanzani, de Jean Müller et de Helmholtz. Ce serait fermer le livre de la science, arrêter tout progrès, condamner l'humanité à être éternellement vouée aux mêmes misères, et à s'agiter, impuissante, dans la même ornière. Mais personne ne songe sérieusement à supprimer l'expérimentation physiologique; et il n'y a pas besoin d'insister.

La réglementation est tout autre chose que l'interdiction. Or j'ai montré que certaines pratiques doivent être condamnées. Mais faut-il qu'elles soient condamnées juridiquement? Pourquoi la loi irait-elle se substituer aux

exigences de la science? Voici en effet un physiologiste, pleinement conscient de la grandeur de sa tâche, à qui l'État a confié la direction d'un laboratoire, et qui se trouve en présence d'un problème à résoudre. Il est impossible de limiter ses efforts, et de lui assigner des principes dont il ne pourra pas s'écarter. De même qu'on s'en rapporte à lui pour l'achat des instruments et la nomination du personnel, de même il faudra lui laisser pleine latitude pour la disposition de ses expériences. Rien n'est aussi funeste en fait de science qu'une réglementation officielle, qui enlève toute initiative et qui ne permet pas au génie inventeur d'évoluer en toute liberté.

De fait, même en Angleterre, le seul pays où jusqu'à présent aient été réglementées les conditions de la vivisection, on n'a pas osé enfermer dans des règlements étroits l'initiative de l'expérimentateur. Et il est fort heureux qu'on ait craint de tracer des limites à l'investigation expérimentale, car d'excellents travaux sont dus aux éminents physiologistes anglais contemporains : Schäfer, Horsley, Sherrington, Langley, Bayliss, Starling, Stirling, Halliburton, Waller, et bien d'autres encore. Ils ont poursuivi librement leurs recherches pour le plus grand profit de notre science.

Donc on ne doit pas songer à proscrire tel ou tel procédé de vivisection. Même me paraît-il bien dangereux d'*interdire* absolument les vivisections sans anesthésie. Je n'ai pas à faire mystère de mon opinion, puisque plus haut j'ai nettement déclaré qu'il ne fallait pas opérer sur un animal sensible. Je considère comme une erreur morale toute vivisection faite sur un animal qui souffre. Mais je laisserai le physiologiste en être juge. Je ne crois pas que la loi doit se substituer à lui; car il se présentera peut-être des cas où l'anesthésie serait impossible. Et alors on ne peut pas le mettre dans la dure alternative, ou de ne pas faire une expérience que dans sa conscience de savant il juge utile, ou de désobéir à la loi.

Et puis, comment préciser les multiples conditions possibles d'une expérience? La loi va-t-elle indiquer l'anesthésique dont il faut se servir, et le degré d'anesthésie auquel il faut arriver? Va-t-elle défendre toutes expériences sur les actions toxiques? On se heurterait à des difficultés insolubles qui auraient pour unique résultat de paralyser le savant dans sa recherche ou de le rendre rebelle à la loi de son pays.

Et cependant je reconnais qu'une réglementation est indispensable. Mais elle ne doit pas porter sur la nature de l'expérience. Il faut qu'elle s'adresse uniquement à la personne de l'expérimentateur.

Il me semble que le droit de faire des vivisections ne peut pas être accordé à tout citoyen, à tout étudiant, et qu'il ne peut pas être permis au premier venu de prendre un chien, de l'attacher à une table d'opération, et d'expérimenter sur le cerveau, les glandes, les muscles de ce pauvre animal, car ce premier venu est, selon toute apparence, un maladroit ou un ignorant. Il faut qu'aucune vivisection ne soit entreprise à la légère. Après tout, la science ne sera pas appauvrie si une mauvaise expérience n'est pas faite, et je ne vois aucun avantage à encourager de pareilles tentatives, qui sont condamnées par avance à être infructueuses.

Mais, dans un laboratoire de physiologie, sous la direction du professeur et de ses assistants, avec leur responsabilité morale, les vivisections ne peuvent pas être interdites. Le nombre n'en peut être limité, et toute indication restrictive doit être bannie.

D'ailleurs, comme je n'ai pas l'intention de formuler un règlement ou d'édicter une loi, je n'indiquerai pas les peines ou les amendes dont seraient passibles ceux qui contreviendraient à la loi. Je me contente donc d'énoncer ce double principe : *liberté entière de la vivisection pour les professeurs de physiologie et leurs aides, interdiction de la vivisection à tout autre.*

VIII

L'avenir de la science et de la vivisection.

Laissons maintenant l'opinion des antivivisecteurs et portons la question plus haut. Voyons quels peuvent être les droits de l'homme dans la Nature et quel est le but de la vie humaine.

Au milieu des théories incertaines et contradictoires que les philosophes, les penseurs, les fondateurs de religions ont accumulées, il ne reste guère de fixe et d'immuable qu'un grand principe dominateur : le respect et l'amour de nos frères en humanité. Tout est contestable et contesté, hormis cela. Sans que nous puissions en donner de démonstration formelle, il y a une universelle loi morale (le grand impératif catégorique de Kant) qui nous commande d'être justes et bienfaisants pour nos semblables. Tous les sophismes les plus subtils ne pourront pas me persuader que je ne dois pas, avant toute chose, prendre souci de la vie et du bonheur des hommes.

Je veux bien admettre qu'à côté de l'homme il y a l'animal, *notre frère inférieur*, comme on l'a spirituellement nommé, de sorte que nous avons aussi des devoirs vis-à-vis de ces frères inférieurs. *Mais il ne faut pas que ce soit au détriment de nos véritables frères.* Il me paraît insensé de préférer la vie d'un chat à celle d'un homme; la douleur d'un chien à celle d'un enfant. D'autant plus que la matière vivante, si l'on peut se servir de cette expression, possède des degrés de perfection variables; depuis l'algue jusqu'à l'homme il est des étapes successives de formes vivantes qui forment une chaîne ininterrompue pour aboutir à un terme dernier, qui est l'homme.

L'homme, par sa puissance de pensée et de douleur, par la nette conception qu'il possède *du moi* et du *non-moi*, par

ses facultés d'abstraction, par la notion du bien et du mal, est énormément supérieur à tout autre être vivant. De sorte que, pour respecter, défendre et aimer les hommes, je n'ai pas seulement cette raison que l'homme est mon frère, mais encore que ce frère est énormément supérieur à tout ce qui vit.

C'est pourquoi la morale sera essentiellement une morale humaine, ayant pour but suprême le bonheur des autres hommes. Toute morale qui se proposerait autre chose, s'appuyant sur de vagues élucubrations métaphysiques, ou harcelée de soucis puérils, comme l'adoration des bêtes, me paraît empreinte de fétichisme. Une force inconnue nous a fait naître; nous ignorons pleinement quelles sont nos destinées, pourquoi nous sommes nés, pourquoi nous vivons, pourquoi nous mourons, pourquoi, succédant à d'innombrables générations, nous transmettons le flambeau vital aux autres innombrables générations qui vont nous succéder. Nous ne savons rien de tout cela; mais il importe peu au point de vue de notre devoir. Notre devoir est indépendant de toute théorie. Nulle religion n'est nécessaire pour nous constituer une morale.

Notre morale, ce sera la religion de l'humanité. Il ne me paraît pas qu'on puisse en concevoir d'autres.

Et quand nous disons l'humanité, il s'agit aussi de l'humanité future. Notre tâche ne se limite pas à l'heure présente; elle s'étend à tous les êtres humains qui nous succéderont. De même que les hommes d'aujourd'hui profitent, à chaque moment de leur existence, des bienfaits que nos ancêtres ont accumulés, de même les hommes à venir profiteront des bienfaits que nous aurons su préparer pour eux.

Assurément l'humanité ne sera pas éternelle. La science semble prouver qu'un moment viendra où la chaleur du soleil sera insuffisante pour développer la vie à la surface de notre chétive planète. Un moment viendra où la terre refroidie sera comme la lune, notre pâle satellite, un astre

mort où les débris des multiples civilisations éteintes disparaîtront sous la glace. Mais peu nous importe ! Nous n'avons pas à nous préoccuper de ces temps lointains. C'est aux hommes du siècle à venir qu'il faut d'abord songer, en même temps, bien entendu, qu'aux hommes vivant aujourd'hui. Diminuer leur misère, rendre leur existence moins lamentable, développer en eux les sentiments de justice et de fraternité, assurer leur bien moral et leur bien matériel, voilà quel est notre strict et unique devoir. Je n'en connais pas d'autre.

Or, pour atteindre ce noble but, il n'est qu'un seul moyen : c'est la science. Nous sommes plongés dans un océan de ténèbres. Tout est noir, inconnu et troublant. Nous n'avons rien compris encore aux forces aveugles qui nous entourent de toutes parts. Nous ne sommes que des êtres infimes, jetés au milieu de puissances souveraines qui nous écrasent. Or, pour ne pas être complètement et définitivement écrasés, il est nécessaire d'avoir pénétré la nature de ces forces. Hélas, nous ne les pénétrerons jamais, car il est insensé de supposer qu'une parcelle du tout peut connaître le tout ; mais au moins pourrons-nous démontrer quelques faits, approfondir quelques phénomènes, tracer peut-être quelques linéaments de certaines lois. C'est assez pour qu'aussitôt, au lieu d'être esclaves de la matière, nous en devenions les maîtres.

Chaque vérité nouvelle entraîne aussitôt une amélioration dans les conditions humaines. On peut dire que *notre bonheur est fait de vérité*.

Supposons l'invraisemblable, c'est-à-dire que nous connaissions toutes les lois de la Nature. Est-ce que nous ne deviendrions pas aussitôt tout-puissants? Est-ce que nous ne serions pas maîtres souverains de la maladie et de la douleur, peut-être de la vieillesse et de la mort?

Telle paraît en effet être la conviction des sociétés humaines qui réservent à la science un rôle prépondérant.

Elles ont compris qu'il n'y a pour l'être humain d'avenir heureux que par la science.

Il n'y a qu'à comparer nos civilisations présentes aux civilisations passées pour voir à quel point les hommes sont matériellement et moralement plus heureux. Le moindre ouvrier anglais d'aujourd'hui a l'existence plus commode et plus facile que n'en avait un prince italien du XIV[e] siècle. Partout le progrès, *conquis par la science*, s'est introduit dans la vie de chaque individu. Il est avec le livre que nous lisons, la lumière électrique qui nous éclaire, le chemin de fer ou le steamer qui nous transportent aux points les plus éloignés du monde en peu de temps et à peu de frais. Il est aussi avec les médications qui peuvent sûrement diminuer la douleur de nos maladies.

Eh bien ! le progrès moral a marché de pair avec le progrès matériel. En même temps que la matière a été domptée, nos mœurs sont devenues plus douces ; la liberté individuelle est chose sacrée ; chaque citoyen prend part aux décisions de son gouvernement ; il n'y a plus ni esclavage, ni torture, ni tyrannie des consciences. En un mot, l'homme d'aujourd'hui est plus puissant et plus heureux que l'homme d'autrefois.

Ce n'est pas en vertu de miracles providentiels que ce bonheur a pu s'établir. Nul Dieu n'est descendu du ciel pour adoucir les infortunes humaines. C'est l'homme, et l'homme seul, qui, par son génie et son travail, a pu se rendre maître des forces qui, hier encore, le tenaient asservi. Et nous ne saurions être assez reconnaissants à nos pères de leur immense et fécond labeur ; car ils ont réussi à édifier la société au milieu de laquelle nous vivons. Elle est bien misérable encore, cette société affligée de crimes et d'horreurs dont nous comprenons l'infamie ; mais, si misérable qu'elle soit, elle est mille fois moins misérable que la société de jadis.

Aussi une conclusion formelle se dégage-t-elle aussitôt : c'est qu'il faut faire pour nos descendants ce que nos pères

ont fait pour nous. Nous serions inexcusables si nous prétendions profiter des travaux de nos devanciers sans créer, nous aussi, quelque chose, sans laisser, grâce à notre œuvre personnelle, un sort meilleur à nos descendants. L'homme qui n'a pas compris ce puissant devoir est vraiment indigne d'être homme.

Il semble en vérité que chaque individu doive, quand il arrive au terme de sa vie, faire son examen de conscience, et se demander si, dans l'humble sphère de son action, il n'a pas apporté, lui aussi, sa pierre à l'édifice humain et s'il n'a pas contribué, pour sa petite part, à agrandir les forces de l'humanité.

Donc, puisqu'il en est ainsi, puisque le développement de la science est la condition fondamentale du bonheur des hommes, il faut résolument mettre la science à la base de toute civilisation. Hélas ! il n'en a pas été ainsi jusqu'à présent, et, si l'on étudie le développement des sociétés humaines, on voit qu'elles se sont surtout attachées à la guerre. La science n'a eu que des restes. Mais les temps sont venus où l'homme ne doit plus croire que le principe de la moralité, c'est la lutte contre l'homme. Cela, c'est l'histoire d'autrefois. L'histoire d'aujourd'hui, et surtout l'histoire de demain, ce sera la lutte de l'homme contre la matière, l'asservissement des forces naturelles à notre intelligence. Et, pour asservir les forces naturelles, il n'est pas d'autres moyens que de les connaître.

Alors la science sera mise au premier plan. Et, sans faire de classification entre les sciences — qui toutes sont belles, nobles et utiles, car toutes sont une part de la vérité — il sera permis de dire que la science de la vie est une des plus nobles et des plus belles.

Or la science de la vie, c'est la physiologie, en donnant au mot physiologie sa plus grande extension, c'est-à-dire l'étude des êtres normaux et des êtres malades. Il est prouvé par des faits innombrables, faits que la mauvaise foi

et l'ignorance peuvent seules révoquer en doute, que nos connaissances physiologiques sont dues pour une très large part à l'expérimentation. Si l'on supprimait par la pensée les résultats scientifiques que l'expérimentation a conquis, on n'aurait plus qu'une science inférieure, à la portée des Brahmes peut-être, ou des Hottentots, mais indigne de notre état scientifique actuel. On ne connaîtrait ni la circulation du sang, ni la fonction des globules, ni la formation du sucre, ni l'innervation des glandes, ni la contagiosité des maladies, ni la force des poisons. On en serait réduit aux notions d'Hippocrate sur les airs et les lieux ! On serait moins avancé que Galien, le premier génial expérimentateur, qui avait déjà indiqué, par ses écrits moins encore que par ses expériences mêmes, que la base de la physiologie, et par conséquent de la pathologie tout entière, c'est l'expérimentation sur l'animal.

Les personnes sincères qui voudraient bannir l'expérimentation de la science sont, par conséquent, — je ne crains pas de le dire, — en contradiction formelle avec la véritable moralité. Ne pas vouloir d'expériences, c'est comme si l'on ne voulait pas de physiologie. Refuser à l'homme le droit d'étudier la nature vivante, c'est comme si l'on déclarait que la nature vivante ne doit pas être connue. Hélas! les antivivisecteurs ne veulent pas nous entendre. Vainement nous leur disons : nous, physiologistes, nous préservons l'homme de la maladie; nous allons adoucir les maux de nos frères humains. Ils se bouchent les oreilles; ils ferment les yeux, ils n'ont aucune pitié pour les humains qui souffrent. Il semble que ces larmes de leurs frères ne comptent pas. Est-ce là une haute moralité? Est-ce bien comprendre leur devoir d'homme? Ils couvrent d'opprobres Harvey et Jenner, Bernard et Pasteur, Spallanzani et Helmholtz. Les ingrats! Ce sont ces grands hommes qui ont évité à l'humanité d'atroces souffrances, ce sont ces grands hommes qui ont fait un sort meilleur à tant d'êtres humains. Donc, quand

ils osent ainsi calomnier des maîtres qui ont répandu sur nous tant de bienfaits, les antivivisecteurs me paraissent non seulement les plus ingrats, mais les plus cruels des hommes.

Heureusement la marche conquérante de la science ne sera pas entravée. On ne nous fera pas revenir à ces temps sinistres où notre grand Vésale a dû payer de sa vie l'audace d'avoir osé disséquer un cadavre humain. On continuera, pour le plus grand bien des hommes, à faire marcher la science en avant. Et quel moment ne va-t-on pas prendre pour vouloir arrêter la science? les maladies épidémiques, comme la peste et le choléra, arrêtées; la tuberculose à demi vaincue; la diphtérie devenue inoffensive; les opérations rendues presque innocentes; le cancer en voie d'être connu et dompté. Et on veut que nous nous en tenions là; que nous ne cherchions pas à approfondir tant de problèmes qui sont encore à résoudre, et d'où dépendront tant de vies humaines, tant de bonheurs humains. Croit-on que la science est terminée? Certes déjà nous savons beaucoup; mais ce que nous savons est très peu de chose par rapport à tout ce que nous ignorons.

Un immense domaine de vérités à connaître est ouvert à notre activité. Et nous ne pouvons prévoir quels prodigieux bienfaits ces vérités nouvelles vont répandre sur notre pauvre humanité. Par conséquent, chaque homme, s'il est épris de bien et de justice, doit avoir le respect de la science, et mettre en elle toute son espérance.

Toutefois, quelque grande que soit mon adoration pour la science, il ne faut pas que ce soit aux dépens des personnalités humaines, et, disons-le nettement, des personnalités animales, lesquelles, quoique incertaines et indistinctes, méritent cependant une part, et une grande part, de justice et de pitié.

Pour les personnalités humaines, nul doute, on n'a pas le droit de sacrifier un innocent à la science. Chaque être humain doit être traité avec respect, et il ne suffit pas, pour

avoir le droit de le tuer ou le martyriser, que sa mort et son martyre puissent servir à la science.

Pour les animaux, la question devient beaucoup plus douteuse. Pour les êtres inférieurs à conscience vague, impuissants sans doute à percevoir la douleur, nul scrupule ne doit nous arrêter. Mais, s'il s'agit des êtres plus proches de nous, comme les singes, les chats, les chiens, les chevaux, capables certainement de douleur, il faut être ménagers de cette douleur, et n'expérimenter qu'après qu'on aura presque totalement aboli en eux le sentiment de la douleur.

Mais, sous peine de tomber dans le fétichisme, il ne faut pas craindre d'user de la vie de ces êtres pour prolonger la vie des hommes. Chaque fois qu'on se propose une expérience, c'est comme si l'on se posait la question suivante : ce chien vaut-il mieux qu'un homme? ou que cent hommes? ou que toute une humanité à venir? Posée ainsi, la question ne comporte qu'une seule solution : éviter la douleur de l'animal, à condition que ce ne soit pas au prix d'innombrables douleurs humaines.

D'ailleurs, il en est ici comme dans toute discussion qu'on veut approfondir. Chacun des deux contradicteurs part d'un principe juste, incontestablement juste. Mais il le pousse tellement loin, ce principe juste, qu'il finit par le transformer en une colossale absurdité.

Dans le cas présent, les antivivisecteurs disent : la douleur est le mal; même la douleur obscure d'un infime animal est un mal. Or nous ne devons pas faire le mal; donc nous ne devons, à aucun prix, infliger une douleur quelconque, même très légère, à l'animal le plus infime. Voilà le syllogisme. Il n'est pas possible d'y répondre, car il est parfaitement correct.

Nous, nous disons. La douleur de l'homme est chose sacrée. Or la science évite les douleurs aux hommes. Donc, nous devons sacrifier les êtres inférieurs à la science, c'est-à-

dire au bonheur de l'homme. Là encore il s'agit d'un syllogisme irréprochable.

Mais ces deux syllogismes, si on les poussait jusqu'à leurs conclusions ultimes, nous conduiraient à des sottises d'une part, et à des cruautés de l'autre. S'il fallait écouter les amis de l'animal, on n'aurait pas le droit de faire une simple saignée à un cheval pour sauver la vie de mille enfants, ce qui serait à la fois une sottise et une cruauté, voire même un crime.

S'il fallait écouter certains vivisecteurs passionnés, comme il en fut jadis, comme il n'en est plus aujourd'hui, on aurait, au hasard de sa force et de sa fantaisie, le droit de faire aveuglément souffrir des chiens, des chats, des singes, des animaux innocents et sensibles, sous prétexte que ces tortures sont peut-être capables d'être utiles à quelques hommes. Et ce serait encore, là, sottise et cruauté.

La sagesse évolue entre les extrêmes, et redoute la brutalité des syllogismes implacables, absurdes par leur rigueur même. Oui, s'il y a des droits de l'homme, il y a des droits de l'animal, et c'est à établir entre ces deux droits, quelquefois antagonistes, un juste balancement, que doit consister tout notre effort.

Ne poussons donc pas nos raisonnements à leur extrême et absurde logique. Le souci de l'humanité future et de la science ne nous autorise pas à être méchants et injustes vis-à-vis des hommes d'aujourd'hui, même vis-à-vis d'un seul homme, de sorte que, malgré tout le culte que je professe pour la science, je ne voudrais pas lui sacrifier des vies humaines.

De même, malgré tout mon respect pour la douleur de l'animal, je trouverais souverainement ridicule, voire même coupable, celui qui n'oserait pas conquérir à l'humanité une grande découverte pour ne pas inoculer un microbe à un lapin.

La sagesse alors consiste précisément en ceci : savoir où

il faut s'arrêter dans la poursuite d'un raisonnement à outrance. C'est ce que les physiologistes ont cherché et chercheront à faire.

En tout cas, et comme conclusion dernière, la science ne doit pas être sacrifiée. Or ce serait la fin de la science, si l'on empêchait les savants de poursuivre leurs investigations sur les êtres vivants. Nous qui espérons, pleins de confiance, une humanité plus heureuse et meilleure, nous ne pourrions nous résigner à fermer nos laboratoires et à brûler nos livres. Au contraire, nous sommes résolus, les uns et les autres, à continuer nos durs travaux pour le plus grand bien des hommes présents et des hommes à venir.

Et quand nous parlons de la science, nous ne voulons pas parler seulement des bienfaits matériels qu'elle répand. Nous croyons encore à sa force moralisatrice. Les conquêtes matérielles et les conquêtes morales vont de pair. La science est la base de la morale. On grandit la conscience universelle de l'humanité par l'acquisition de nouvelles vérités. De même chaque individu, par cela seul qu'il a l'amour du vrai, a compris l'idéal moral qui doit être toujours devant ses yeux.

Et alors, dans une juste mesure, pleins de pitié pour toute souffrance, mais mettant la souffrance de l'homme à plus haut prix que celle de l'animal, nous tâcherons de faire concorder le respect de la souffrance animale avec la recherche de la splendide, et indispensable, et divine Vérité.

RÉPONSE A QUELQUES OBJECTIONS.

Dans les ouvrages, notices, discours qui viennent d'être publiés sur la vivisection, et généralement contre la vivisection, je trouve diverses assertions erronées qu'il importe de relever. Je le ferai brièvement.

Cependant il en est une qui me paraît assez juste, c'est que, dans les traités de physiologie, on ne parle pas assez de la vivisection, de ses limites et de ses abus. On devrait, au début d'un traité de physiologie, nettement déclarer qu'il y a toujours quelque cruauté dans une vivisection, faite sans chloroforme; et que le chloroforme doit être administré le plus souvent possible, c'est-à-dire presque toujours. Il est bon qu'avant d'initier les élèves en médecine à l'étude de la vie on leur enseigne aussi le respect de la douleur animale. Apprenons-leur qu'il faut toujours agir avec assez d'humanité pour que l'animal ne souffre pas ou presque pas.

Je reconnais volontiers que l'absence de ce premier précepte moral est une lacune dans la plupart des traités de physiologie.

Mais voilà à peu près tout ce que je peux accorder aux antivivisecteurs; car vraiment ils se livrent à des affirmations si baroques qu'on en est déconcerté.

Il en est qui prétendent que les physiologistes devraient se prendre eux-mêmes comme objet de vivisection ! Torturer un chien, c'est tout aussi criminel que de torturer un enfant, d'après eux : et la douleur de l'animal est aussi respectable que la douleur de l'homme! Mais vraiment ce paradoxe ne peut être pris au sérieux. Si l'on admet cela, évidemment, la cause est entendue. Mais on ne peut pas l'admettre, et toute notre argumentation repose sur ce principe, qui paraît évident, qu'il y a une différence de hiérarchie entre les êtres vivants.

Supposons une ville assiégée et réduite à la famine. Va-t-on prétendre qu'il faut sacrifier les soldats avant les chevaux, les ânes, les mulets? Cependant le cas est le même : c'est pour éviter la mort à des êtres humains qu'on met à mort des souris et des cobayes.

Nier la hiérarchie des êtres vivants, c'est nier l'évidence.

Une grenouille est un animal plus noble qu'un oursin : un chien est un animal plus noble qu'une grenouille : un homme est plus noble qu'un chien : car il y a des degrés dans l'intelligence, par conséquent dans la capacité à la douleur, et dans la *qualité* de la douleur, chez ces quatre groupes animaux; l'oursin, la grenouille, le chien et l'homme.

Les antivivisecteurs n'admettent pas les mouvements réflexes (qu'ils n'ont pas bien compris, d'ailleurs), et ils s'apitoient sur les chiens de Goltz et d'Ewald, lesquels ont subi des mutilations cérébrales qui leur enlèvent toute spontanéité intellectuelle, et les empêchent de manger spontanément. Mais chez ces chiens, précisément, comme il n'y a plus de spontanéité, il n'y a plus de conscience de la douleur. Ils sont donc, de tous les êtres de la création, ceux qui méritent le moins d'être plaints; car ils sont protégés contre la douleur par l'ablation même du cerveau, centre de la douleur.

C'est par couardise, disent-ils encore, par une lâche peur des maladies, que l'on ferait des vivisections. Mais vraiment avoir peur de la maladie (pour soi ou les siens, ou ses compatriotes, ou même des hommes quelconques) ce n'est pas de la couardise. Je ne suis ni poltron, ni couard; mais je serais très fâché d'être atteint de tuberculose ou de cancer. Je ne rougis pas de dire qu'il me serait fort désagréable d'être pendu; quoique la pendaison soit beaucoup moins pénible que la tuberculose ou le cancer. J'aimerais mieux, s'il fallait à toutes forces un pendu, que ce fût un lapin plutôt que moi; et je ne tendrais pas le cou pour éviter ce supplice à un chien.

L'état d'âme des antivivisecteurs me paraît d'ailleurs bien singulier, puisqu'ils n'ont pas peur pour l'homme des maladies, mais qu'ils les redoutent pour l'animal. Si la douleur n'est qu'un vain mot, suivant la célèbre phrase de Zénon, pourquoi n'applique-t-on pas cette belle maxime à l'animal?

Sir James Thornton (*The principal claims on behalf of vivisection.* London (1907) a tenté de dresser la liste des contradictions qui se trouvent dans les traités de physiologie. Il aurait pu beaucoup allonger ce chapitre ; car les contradictions sont innombrables; ce qui prouve, non que la vivisection est inutile, mais qu'elle est difficile. Que diraient les chimistes si on venait leur soutenir que l'analyse chimique est absurde, parce qu'il y a des contradictions entre les chimistes? Ils continueraient, et avec raison, à faire des analyses; car ils savent que c'est un instrument nécessaire, quoique imparfait : de même nous continuerons à faire des vivisections, tout en sachant fort bien que c'est un instrument nécessaire et imparfait.

Dans une conférence contradictoire sur la vivisection, une voix s'est élevée pour dire que Lister était *a brute.* Après cela il faut, comme on dit, *tirer l'échelle :* ce qui veut dire qu'on ne peut rien imaginer de plus inepte.

Hélas! quelque chose de plus inepte a cependant été dit; et je livre cette prodigieuse et audacieuse assertion au jugement de tout homme de cœur et de sens. Il s'agit de la bactériologie. L'auteur, après avoir osé dire que les microbes ne sont pas la cause des maladies, se réfugie derrière l'opinion de Lawson Tait (cité par Mona Cairo. *The inquisition of science*, p. 20).

« *Such experiments never have succeeded and never can; and they have, as in the cases of* Koch, Pasteur *and* Lister, *not only hindered true progress, but they have covered our profession with ridicule!* »

Voilà, n'est-il pas vrai, de quoi on peut être confondu ; et je crois bien que Koch, Pasteur et Lister, ces grands bienfaiteurs, pourraient dire en réponse. « Pardonnez-leur : ils ne savent pas ce qu'ils disent! »

En résumé les objections des vivisecteurs seront irréfutables quand on aura prouvé : 1° que l'homme n'a pas le

droit de tuer l'animal; 2° que la souffrance d'un animal est aussi respectable que la souffrance d'un homme; 3° que le malheur d'un individu est chose aussi sacrée que le malheur de cent mille individus.

A ces trois assertions qui, selon moi, offensent le bon sens le plus élémentaire, il n'y a pas d'autre réponse à faire que de les mentionner dans toute leur nudité.

Quant à la polémique des antivivisecteurs sur l'inutilité de la physiologie, les contradictions des physiologistes, ce n'est qu'un tissu d'erreurs et d'ignorances.

III

INHIBITION CARDIAQUE ET CALCIUM

Par H. Busquet et V. Pachon.

L'action suspensive qu'exercent sur l'action cardio-inhibitrice du vague les solutions isotoniques de sels de sodium, employées comme liquides de circulation artificielle à travers le cœur[1], peut recevoir de multiples interprétations. L'irrigation saline sodique peut agir par simple effet de lavage, entraînant la ou les substances nécessaires à la manifestation de l'effet inhibiteur. Ou bien elle peut constituer pour la fibre musculaire (dans la conception myogène) ou pour les appareils moteurs des diverses parties de l'organe cardiaque (dans la conception neurogène) une excitation chimique de nature spéciale, vis-à-vis de laquelle l'appareil d'arrêt non adapté se trouve impuissant. Ou bien encore la solution sodique est directement toxique pour cet appareil. Il s'agit là, on le voit, de phénomènes complexes, qu'une seule interprétation n'englobe pas nécessairement.

Mais quelle que soit l'interprétation que l'on doive définitivement retenir, ou bien que les diverses causes envisa-

1. H. Busquet et V. Pachon, Inhibition cardiaque et sels de sodium. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXV, 571.

gées s'associent entre elles, il ressort, pour le moins, que les solutions de sels de sodium que nous avons examinées, et, en particulier, l'eau salée physiologique, sont inaptes à assurer le fonctionnement de l'appareil inhibiteur cardiaque. Le milieu intérieur contient donc, à l'état normal, des éléments, ou peut-être même un élément, dont la présence à côté du sodium est nécessaire pour permettre le fonctionnement de l'appareil d'arrêt du cœur. Guidés par le point de vue général que nous avons exposé au début de notre précédente note, nous avons recherché tout d'abord l'influence propre des éléments inorganiques du sang. Cette étude analytique nous a révélé l'*importance capitale du calcium dans la production de l'inhibition cardiaque.*

Technique. — La technique générale suivie a été celle indiquée dans notre note précédente. Pour les recherches actuelles, nous devions seulement satisfaire à un desideratum particulier : pouvoir comparer rapidement et facilement entre elles — et sur le même cœur — diverses solutions, à un moment donné de l'expérience. Pour ce, la canule fixée à la veine cave ascendante de la grenouille est mise en communication avec un système de burettes multiples disposées en tubes de MARIOTTE, contenant les diverses solutions en expérience, et qu'un jeu approprié de robinets permet de substituer immédiatement l'une à l'autre, c'est-à-dire de faire passer alternativement et à volonté dans le cœur. Les liquides pénètrent à l'orifice de la veine cave sous une pression constante de 2 centimètres et demi d'eau. Les excitations du pneumogastrique et du sinus sont faites pendant le passage de chacune des solutions respectives, et répétées à divers moments de ce passage.

I. — Nos expériences nous ont tout d'abord permis de constater que les solutions isotoniques de sels de Na que nous avons étudiées (NaCl, ClO^3Na, AzO^3Na, NaI), inaptes par elles-mêmes à maintenir la fonction cardio-inhibitrice, acquièrent cette faculté par addition de chlorure de calcium.

En effet, alors que le passage de 2 à 6 centimètres cubes de solution sodique suffit ordinairement à abolir l'action modératrice du vague, 35 à 40 centimètres cubes d'une solu-

tion sodo-calcique la laissent persister. C'est ainsi que l'excitation électrique du vague et celle du sinus produisent leurs effets habituels sur le cœur pendant tout le temps du passage de la solution salée physiologique, additionnée de chlorure de calcium. Très souvent le seuil est même reculé, c'est-à-dire l'excitabilité de l'appareil d'arrêt cardiaque augmentée par le passage de la solution salée calcique.

D'autre part, lorsqu'une liqueur sodique a rendu le vague inapte à produire l'arrêt cardiaque, il suffit de faire passer 2 ou 3 centimètres cubes de la même solution additionnée de $CaCl^2$ pour que l'effet inhibiteur soit rétabli. Cette restauration n'est pas d'emblée complète. Le rétablissement intégral de la fonction cardio-inhibitrice peut être précédé d'une période où l'excitation du vague, ainsi que celle du sinus, produit simplement du ralentissement ou une diminution d'amplitude des battements cardiaques. D'autres fois, avant d'obtenir l'arrêt complet de toutes les parties du cœur, on observe la suppression des battements des oreillettes avec persistance des contractions du ventricule. Lorsque l'effet inhibiteur total est susceptible de se réaliser, il peut ne se produire qu'après une longue période de latence de l'excitation. Mais le temps perdu diminue graduellement pour les excitations consécutives et acquiert une brièveté normale, quand la quantité de liquide sodo-calcique qui a traversé le cœur est suffisante. On peut ainsi faire passer successivement et plusieurs fois la solution sodique sans Ca et la solution sodo-calcique ; on voit le pouvoir d'arrêt disparaître et se rétablir tour à tour.

Les effets favorables du calcium dans la production de l'inhibition cardiaque se manifestent avec la netteté d'une expérience de cours, si l'on a soin de s'adresser à des grenouilles en parfait état de santé et possédant un appareil d'arrêt normalement bien excitable. Le passage d'une solution sodique doit seulement ne pas être continué trop longtemps après que l'action d'arrêt du vague a été abolie, si

l'on veut observer son rétablissement avec la solution sodo-calcique. Une irrigation à l'eau salée physiologique, par exemple, poursuivie au delà de 20 centimètres cubes, peut compromettre définitivement la fonction cardio-inhibitrice.

En se mettant à l'abri de cette cause d'insuccès, on peut dire que le calcium confère d'une manière constante aux solutions isotoniques de sels de sodium la faculté de maintenir le fonctionnement de l'appareil cardio-modérateur.

II. — L'importance du calcium vis-à-vis de l'inhibition cardiaque apparaît tout particulièrement d'une manière évidente dans la faiblesse de la dose de Ca nécessaire pour rendre une liqueur sodique inoffensive à l'égard de l'appareil d'arrêt. Chez certaines grenouilles, par exemple, une proportion de 1 de $CaCl^2$ pour 75 000 d'eau salée physiologique suffit pour permettre le fonctionnement du système modérateur. Néanmoins, en général, il faut atteindre une proportion de 1/50 000, et les solutions les meilleures sont celles qui renferment du $CaCl^2$ à la concentration de 1/25 000 ou 1/20 000. Avec celles-ci, la conservation du pouvoir d'arrêt est, pour ainsi dire, infaillible, et la période latente de l'excitation du pneumogastrique, longue avec les solutions plus diluées, est avec elles d'une brièveté normale. Des proportions de $CaCl^2$ supérieures à 1/20 000 sont sans aucun avantage ; même, si l'on dépasse la dose de 1/10 000, le cœur a une tendance à se tétaniser, et le fonctionnement de l'appareil inhibiteur se trouve, de ce fait, indirectement compromis.

III. — Après la constatation de ce rôle si important de proportions infimes de Ca, nous avons cherché si ce métal jouissait de propriétés réellement spécifiques dans son influence conservatrice de la fonction d'arrêt cardiaque. Nous avons étudié à cet égard quelques sels de métaux bivalents

($SrCl^2$, $BaCl^2$, $MgCl^2$) du même groupe ou d'un groupe très voisin. Nous avons expérimenté les liquides suivants :

1° Solution dans l'eau salée à 6 p. 1 000 de $MgCl^2$ à 1 p. 10 000
2° — — — — à 1 p. 20 000
3° Solution dans l'eau salée à 6 p. 1 000 de $SrCl^2$ à 1 p. 10 000
4° — — — — à 1 p. 20 000
5° Solution dans l'eau salée à 6 p. 1 000 de $BaCl^2$ à 1 p. 10 000
6° — — — — à 1 p. 20 000

Ces divers liquides se sont tous montrés inaptes à maintenir pendant le lavage du cœur le pouvoir d'arrêt que possède normalement le vague.

Conclusions. — De cet ensemble de faits se dégagent les conclusions suivantes :

1° L'addition de calcium aux solutions isotoniques de sels de sodium leur confère la faculté de maintenir le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur, que par elles-mêmes elles suppriment, en circulation artificielle à travers le cœur.

2° Pour obtenir ce résultat, il suffit de doses infimes de calcium, ajoutées à une solution isotonique de sel de sodium.

3° Le rôle du calcium dans le maintien de l'excitabilité normale et du fonctionnement de l'appareil nerveux inhibiteur cardiaque est spécifique.

VI

L'INTERSYSTOLE DU CŒUR CHEZ LE CHIEN

Par V. Pachon.

Outre les manifestations actives qui surviennent pendant la pause ventriculaire au moment de la présystole, et correspondant à la contraction de l'oreillette, il existe un second ordre de phénomènes actifs de la pause ventriculaire, sur lesquels A. Chauveau a attiré tout spécialement l'attention dans ces dernières années[1]. Ces phénomènes, découverts et décrits par Chauveau sur le cheval, ont lieu dans une phase que Chauveau dénomme l'*intersystole*, parce que, d'une part, ils s'intercalent entre le battement auriculaire et le battement ventriculaire d'une même révolution cardiaque, et que, d'autre part, ils doivent être nettement distingués des phénomènes actifs de la présystole représentés par la contraction auriculaire.

Cette notion, à peine incorporée à la physiologie classique, n'a pas encore pénétré la médecine. Sa généralisation présenterait donc une grande importance. Les documents de cardiographie intra-cardiaque que je présente ici ont juste-

1. A. Chauveau, L'intersystole du cœur. *Journ. de physiol. et de path. gén.*, II, 125-153, 1900. — Voir aussi *Cours inédit du Muséum,* 1905.

ment pour but de fournir la démonstration expérimentale de l'intersystole chez le chien.

Comme de tels documents — ainsi, d'ailleurs, que tous les documents graphiques — valent ce que valent les conditions dans lesquelles ils ont été pris et *repérés*, je donnerai sur celles-ci des détails circonstanciés.

Moyens d'étude. Repérage des tracés. — La cardiographie intra-cardiaque présente chez le chien quelques difficultés. Les modèles réduits des sondes de Chauveau et Marey, utilisés chez cet animal, ne donnent très souvent que des tracés insuffisants comme amplitude et comme forme. Aussi bien divers expérimentateurs se sont-ils ingéniés à apporter à la sonde originelle de Chauveau et Marey des modifications variées, la rendant soit d'introduction plus facile, soit de sensibilité plus grande. Des essais comparatifs répétés m'ont convaincu que la technique de L. Fredericq représentait — et de beaucoup — la méthode d'étude la meilleure dont nous disposions actuellement pour la cardiographie intra-cardiaque chez le chien. J'ai donc utilisé l'outillage instrumental et ce que j'appellerai le « tour de main » de L. Fredericq. Au lieu de se servir d'une sonde double (comme la sonde de Chauveau et Marey) pour l'exploration des cavités auriculaire et ventriculaire du cœur droit, ce physiologiste se sert de deux sondes simples : l'une destinée à l'oreillette, l'autre au ventricule. La sonde destinée au ventricule est introduite la première par une jugulaire ; la sonde destinée à l'oreillette est introduite par l'autre jugulaire. C'est là le tour de main. Il est précieux, car il permet l'utilisation de sondes *dont l'ampoule exploratrice communique directement à plein canal avec la lumière du tube qui lui est soudé*. A cette heureuse particularité correspondent, à mon sens, deux bénéfices importants : plus grande sensibilité (amplitude) et plus grande exactitude (forme)[1].

Les appareils explorateurs (ampoules des sondes fermées par une membrane de caoutchouc mince) et récepteurs (tambours à levier) avaient un temps perdu qui ne présentait pas de différence appréciable au 1/100 de seconde. Les tubes de transmission (tubes de caoutchouc à *paroi épaisse*) avaient un diamètre intérieur de 5 millimètres et une longueur de $0^m,50$. La multiplication du levier des tambours de Marey était de 10, obtenue par la combinaison : petit bras du levier, 12 millimètres ; longueur totale du levier, 12 centimètres.

Les *repères* ont été pris de la façon suivante : une fois le tracé inscrit, et les leviers inscripteurs étant soigneusement laissés en place, on soulève tous les leviers ensemble pendant que l'on déroule sous eux le

1. Cf., pour le détail des sondes, L. Fredericq, *Arch. intern. de physiol.*, V, 7-8 ; 1907.

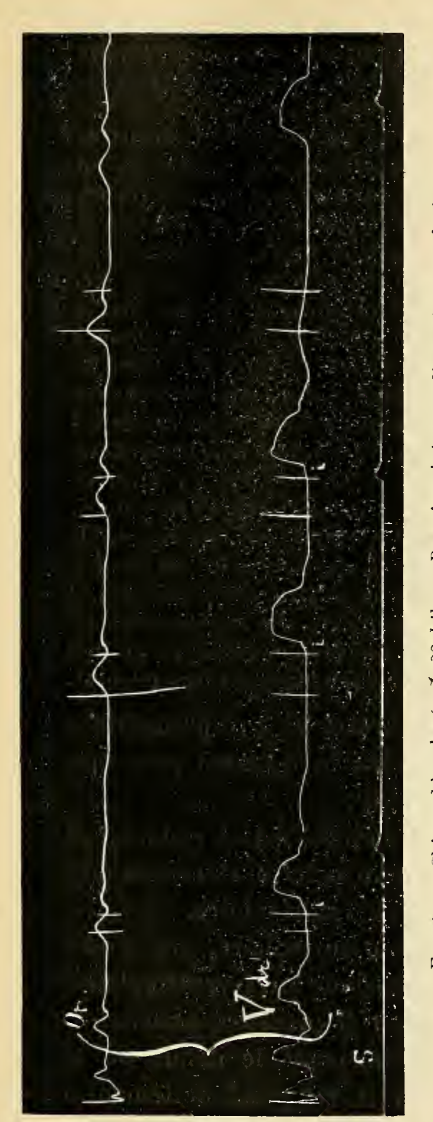
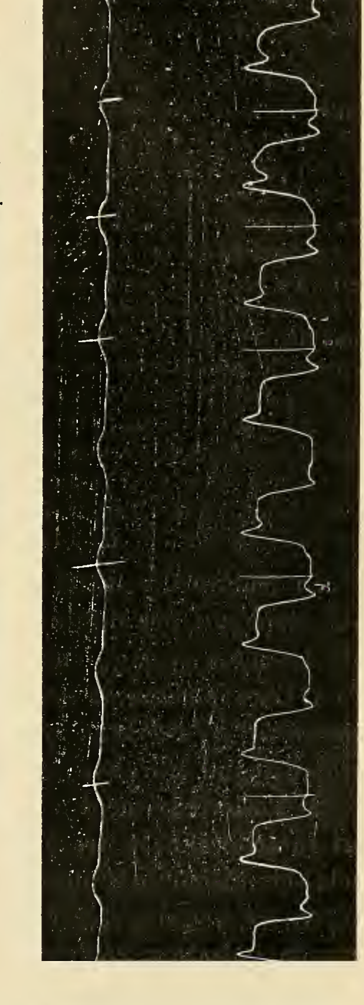


Fig. 1. — Chien chloralosé ♂, 22 kil. — Pression intra-cardiaque[1]; cœur droit



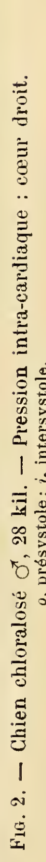


Fig. 2. — Chien chloralosé ♂, 28 kil. — Pression intra-cardiaque : cœur droit.
o, présystole ; i_2 intersystole.

1. Dans le dernier tiers des tracés (fig. 1) dissociation auriculo-ventriculaire due à une excitation électrique légère du vague : la systole auriculaire, qui ne se traduisait pas antérieurement, se traduit alors sur le ventricule plus relâché et, l'évacuation auriculaire rencontrant moins de résistance, la systole auriculaire est aussi plus ample. Dans ce cas on ne voit pas l'accident intersystolique *i*, ce qui démontre bien son origine ventriculaire.

cylindre enregistreur jusqu'au point que l'on veut repérer. Ce point bien déterminé, on ramène les leviers au contact du cylindre et, par une légère pression sur les tubes transmetteurs, on fait marquer à chacun, sur sa ligne, un repère. De cette façon les points marqués par ces repères sur les différentes lignes concordent nécessairement. Un dispositif, qui m'est personnel, permet d'assurer mathématiquement, au moment où l'on remet les styles inscripteurs au contact du cylindre, *exactement le même degré de pression* qu'exerçaient les plumes inscrivantes sur le cylindre enregistreur au moment de l'expérience. Sur la tige du support à réglage de MAREY, qui porte les tambours à levier, j'ai fait disposer un *excentrique de remise au point automatique*, dont la manœuvre, en commandant le jeu d'un ressort antagoniste, permet : 1° de soulever et maintenir automatiquement soulevés les appareils inscripteurs *ad libitum;* 2° de laisser retomber, par un mouvement inverse, les appareils inscripteurs *exactement au même degré de contact qu'avaient antérieurement les plumes inscrivantes avec le cylindre.* Cette condition est, on le conçoit, de haute importance dans la prise de repères. Et peut-être ne l'a-t-on pas assez indiquée jusqu'à ce jour. Si la grandeur de pression exercée par les plumes inscrivantes sur le cylindre était modifiée, les déformations respectives de ces plumes pour des valeurs différentes de contact ne seraient pas les mêmes et les repères actuels ne seraient pas absolument les repères réels de l'expérience. Un excentrique de remise au point automatique, ou tout dispositif analogue, est donc indispensable aux appareils inscripteurs[1].

La lecture des tracés des figures 1 et 2 (reproductions phototypiques des originaux) suffira maintenant pour établir les deux propositions suivantes :

1° Chez le chien, la systole auriculaire est un phénomène *nettement séparé* de la systole ventriculaire et *absolument achevé* quand entre en jeu l'activité ventriculaire.

2° Postérieurement à la systole auriculaire, quand elle est inscrite sur le tracé de pression intra-ventriculaire, celui-ci présente une augmentation de pression, *absolument différenciée*, qui précède immédiatement le début de la grande pulsation ventriculaire, et correspond nettement à l'*intersystole* de CHAUVEAU.

1. Sur mes indications les constructeurs de physiologie ont adapté mon excentrique de remise au point automatique, non seulement au support à réglage de MAREY, mais à tous les appareils inscripteurs : tambour à levier, signal de DEPREZ, chronographe de JACQUET, planchette à grenouille de MAREY, etc.

V

TRÉMULATIONS FIBRILLAIRES DU CŒUR DU COBAYE

SOUS L'INFLUENCE DU CHLOROFORME

Par H. Busquet et V. Pachon.

Les accidents cardiaques du chloroforme sont ordinairement des accidents *diastoliques*, qu'il s'agisse de syncope initiale immédiatement consécutive à l'inhalation du chloroforme, ou de syncope tardive, au cours de l'intoxication chloroformique. Aussi bien la mort du cœur par $CHCl^3$ se fait en *diastole*. C'est là un résultat commun à un grand nombre d'animaux et à l'homme. Pour l'homme, toutefois, les observations de syncope cardiaque initiale mortelle sont seules démonstratives. Dans les cas de syncope cardiaque tardive, l'arrêt de la respiration s'étant produit tout d'abord, la mort du cœur en diastole peut être d'origine asphyxique autant que chloroformique. En revanche, chez le chien et le lapin, il est facile de constater l'influence de $CHCl^3$ sur le cœur, en dehors de toute action propre asphyxique : il suffit d'expérimenter chez des animaux à thorax ouvert et à bulbe sectionné, auxquels on fait inhaler par respiration

artificielle de l'air mélangé à des vapeurs de chloroforme. La mort du cœur, qui se produit après un temps variable avec divers facteurs (espèce animale, résistance individuelle, âge, rapidité de l'inhalation, concentration de l'air inhalé en vapeurs de chloroforme, qualité du chloroforme), se fait régulièrement en diastole, après un régime de pulsations progressivement affaiblies et ralenties.

Or, chez le cobaye, nous avons pu observer un mode particulier de réactivité cardiaque à $CHCl^3$, qui n'a encore, que nous sachions, été signalé ni chez lui ni chez d'autres. Dans une série d'expériences portant sur vingt individus de poids variant de 350 à 580 grammes, *la mort du cœur sous l'influence du chloroforme est faite par trémulations fibrillaires.*

Technique expérimentale. — L'animal est trachéotomisé et la moelle sectionnée au-dessous du bulbe. On pratique alors la respiration artificielle et on ouvre le thorax. Après cette opération, on interpose entre l'animal et le soufflet de l'appareil un flacon contenant du chloroforme dans lequel l'air vient barboter, avant de pénétrer dans les poumons.

On conçoit tous les avantages de cette technique sur le procédé qui consisterait à chloroformiser l'animal en le plaçant (sans trachéotomie et sans respiration artificielle) dans une atmosphère imprégnée de vapeurs anesthésiques. Outre que, dans ces conditions, on ne voit pas le fonctionnement du cœur, l'action cardiaque propre du chloroforme peut être troublée ou masquée par des phénomènes d'asphyxie, résultant de l'insuffisance ou de l'arrêt primitif de la respiration sous l'influence de l'anesthésique.

I. — Le cobaye placé dans ces conditions expérimentales, on voit se dérouler les phénomènes suivants : Deux ou trois minutes après le début de la chloroformisation, le cœur prend brusquement un rythme très accéléré. La brusquerie de cette accélération est analogue à celle qui se produit chez les animaux atropinisés. Bientôt la succession des systoles devient si rapide qu'elles ne peuvent plus être comptées et, pendant quelques secondes, on ne saurait dire si on est en présence d'une accélération extrême du cœur ou de tré-

mulations fibrillaires véritables. Enfin la fibrillation s'installe.

C'est d'abord un frémissement très superficiel; à travers le péricarde, dans lequel a été laissé le cœur, on aperçoit par transparence un tremblotement léger ondulant sous le voile péricardique. Puis la trémulation gagne en intensité. Si pour mieux l'observer on ouvre le péricarde, la fibrillation s'exagère sous l'action excitante de l'air extérieur: les trémulations se montrent alors nettement étendues aux deux ventricules, le frisson trémulatoire parcourt toute la masse ventriculaire, mais les oreillettes sont respectées. Celles-ci, gorgées de sang, continuent à présenter des battements rythmiques, pendant tout le temps que trémulent les ventricules. Tandis que l'oreillette droite et le ventricule droit présentent un aspect brun, très foncé, le ventricule gauche et l'oreillette gauche surtout présentent une coloration rose, dont le contraste s'impose à l'observation. Toute influence asphyxique est donc hors de cause.

Les vaisseaux superficiels des ventricules sont très dilatés. C'est là un fait très remarquable et particulièrement intéressant, au point de vue du mécanisme des trémulations fibrillaires du cœur. Il s'ajoute à d'autres [1] pour établir que l'état trémulatoire n'est pas nécessairement lié à un phénomène de vaso-constriction coronaire.

Lorsque les trémulations ventriculaires sont établies, on peut placer le cœur dans trois alternatives expérimentales. On peut continuer l'inhalation du chloroforme et la respiration artificielle, ou bien suspendre l'inhalation du chloroforme et continuer la respiration artificielle, ou bien encore suspendre à la fois l'inhalation du chloroforme et la respiration artificielle. Quelle que soit l'alternative que l'on adopte, les trémulations fibrillaires continuent, comme il y

1. Cf. L. Fredericq, Anémie aiguë du cœur du chien sans fibrillation. Fibrillation en l'absence de toute action vaso-motrice. *Arch. intern. de physiol.*, II, 330, 1905.

avait lieu de le prévoir dans le premier cas, ou se maintiennent, comme on ne pouvait le prévoir mais comme il arrive dans les deux derniers cas. Les trémulations fibrillaires persistent assez longtemps : la durée de la fibrillation a varié de 5 à 17 minutes. Les cœurs des cobayes jeunes fibrillent plus vite et plus longtemps que ceux des cobayes adultes. Et cela nous a suggéré l'idée que, en dehors du facteur biologique espèce animale, l'âge pourrait jouer un rôle important dans la production du phénomène inattendu qu'il nous avait été donné d'observer. Aussi bien poursuivrons-nous l'étude systématique de la mort du cœur par le chloroforme chez les animaux jeunes d'espèces différentes.

II. — En présence du mode réactionnel particulier du cœur de cobaye à un agent qui, comme le chloroforme, exerce si communément et si nettement une action diastolique sur le cœur, il était intéressant de rechercher si les trémulations fibrillaires constituent chez le cobaye une réaction spéciale au chloroforme, ou si c'est là un mode réactionnel qui s'exerce vis-à-vis d'autres influences également et ordinairement diastoliques.

De même que $CHCl^3$, l'éther produit chez la généralité des animaux la mort du cœur en diastole. L'asphyxie est également une cause banale et tout à fait générale de mort du cœur en diastole. Comment le cœur du cobaye se comportait-il dans ces conditions? Nous avons donc soumis des cobayes à l'intoxication éthérée dans les mêmes conditions de respiration artificielle que les cobayes soumis à l'intoxication chloroformique. Les cœurs des cobayes morts par l'éther sont morts, suivant la règle classique, *en diastole*. Soumis à l'asphyxie, soit en milieu confiné sous une cloche fermée, soit, après section préalable sous-bulbaire, dans la situation de respiration artificielle et après arrêt du soufflet, le cœur des cobayes en expérience est également mort classiquement

en diastole. Ce dernier fait est d'ailleurs, sans doute, connu; nos expériences nous ont simplement conduits à nous en assurer. Le chloroforme provoque donc sur le cœur du cobaye une action qui paraît être propre à cet anesthésique.

Résumé. — 1° L'insufflation d'un air chargé de vapeurs de chloroforme dans le poumon du cobaye soumis à la respiration artificielle provoque des *trémulations fibrillaires* dans le cœur de cet animal;

2° La fibrillation apparaît rapidement après une période d'accélération préalable. Elle est limitée aux ventricules dont les vaisseaux superficiels sont très dilatés, et persiste, que l'on supprime ou que l'on continue les inhalations de $CHCl^3$. Le maintien de la respiration artificielle, avec suppression du chloroforme, ne rétablit pas le cœur;

3° Le mode réactionnel particulier du cœur du cobaye au chloroforme paraît spécial à cet anesthésique. Il ne se retrouve pas dans la mort par inhalation artificielle d'éther ou par asphyxie : dans ces deux cas le cœur du cobaye, comme celui des autres animaux, meurt en diastole.

VI

INHIBITION CARDIAQUE ET SELS DE SODIUM

EN INJECTION INTRAVASCULAIRE

Par H. Busquet et V. Pachon.

I. — Le lavage du cœur de la grenouille *in situ* par la solution de NaCl à 7 p. 1 000 fait disparaître l'effet inhibiteur ordinaire de l'excitation électrique du vague. C'est là un fait dont la démonstration[1] est vieille de trente ans et appartient à M. Schiff. Nous avons précisé les conditions de production du phénomène. Nous avons montré qu'il ne s'agissait pas d'une disparition définitive du pouvoir d'arrêt du vague, mais d'une suspension de ce pouvoir d'arrêt *pendant le lavage* même du cœur ou immédiatement après. Nous avons établi que, chez l'animal saigné, le vague récupère rapidement le plus souvent son pouvoir cardio-inhibiteur, *en l'absence* donc *de toute circulation*, lorsqu'on supprime l'irrigation artificielle du cœur par NaCl. Nous avons démontré que l'atteinte portée à la fonction cardio-inhibitrice du vague était indépendante de troubles immédiats

1. H. Busquet et V. Pachon, Inhibition cardiaque et sels de sodium. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXV, 571 ; 5 décembre 1908.

d'ordre osmotique, et que le lavage du cœur avec des solutions de NaCl, NaI, $NaNO^3$, $NaClO^3$, isotoniques au sérum de grenouille, exerçait la même action suspensive vis-à-vis du pouvoir d'arrêt du vague et du sinus. C'est là un résultat que nous avons pu encore étendre à d'autres solutions de sodium isotoniques à NaCl à 6 p. 1000, soit aux solutions de NaBr, 4 H^2O à 18 p. 1000, CO^3NaH à 9 p. 1000, Na^2SO^4, 10 H^2O à 25 p. 1000. Dans ces expériences complémentaires se sont reproduits, exactement répétés, les faits que nous avons décrits antérieurement : la circulation à travers le cœur de 3 à 6 centimètres cubes de solution sodique a suffi le plus généralement pour supprimer le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur et rendre inefficace, à partir de ce moment, et pendant le temps du lavage, toute excitation du vague ou du sinus. Il s'agit donc bien là d'un fait général aux sels de sodium, administrés en solutions isotoniques et *en circulation artificielle à travers le cœur*.

Nous n'avons pu étudier en circulation artificielle les sels suivants de Na : *carbonate*, *fluorure*, *phosphates mono*, *di et trisodiques*, *oxalate* et *citrate*. Ces sels, en solution très diluée (2 à 3 p. 1000), comme en solution isotonique à NaCl à 6 p. 1000, produisent l'*arrêt immédiat du cœur en diastole*, dès le début de l'irrigation cardiaque. Toute interrogation du vague est donc rendue impossible. L'action brutale de ces sels, comme sa nature diastolique, peut être rapportée à des phénomènes de précipitation brusque et massive du Ca cardiaque.

II. — En présence de la netteté et de la communauté d'action suspensive exercée vis-à-vis du pouvoir cardio-inhibiteur du vague par les sels de sodium *en circulation artificielle* à travers le cœur, il y avait intérêt à les expérimenter comparativement, au même point de vue, *en injection intravasculaire* et mêlés au sang de l'animal.

Déjà, en 1881, Lowit[1] a vu que l'injection sous la peau ou dans les muscles de la grenouille de 1 à 2 centimètres cubes d'une solution très concentrée de Na^2CO^3 (d = 1,070)

1. Lowit, *Pflüger's Archiv*, XXV, 469-482, 1881.

produisait la disparition de la fonction cardiaque d'arrêt du vague. Il dit avoir observé les mêmes effets avec le chlorure et le sulfate de Na; mais les expériences qu'il décrit se rapportent à Na^2CO^3. Barbèra[1], de son côté, a trouvé que l'injection de NaCl à 5 p. 100 ou de NaBr à 10 p. 100 (l'auteur ne donne pas les quantités injectées) fait perdre au vague du lapin une partie de son excitabilité.

Nos expériences ont été effectuées sur la grenouille. L'injection intravasculaire était faite par l'une des branches aortiques. La quantité de solution injectée a varié de 1/4 de centimètre cube à 3 centimètres cubes. Les doses faibles se rapportent aux sels dont l'action sur le vague s'est montrée rapide et énergique; les doses fortes correspondent aux sels qui nous apparaissaient indifférents, et pour lesquels nous voulions ne garder aucun doute. Nous avons expérimenté les sels de Na suivants : *chlorure, bromure, iodure, fluorure, carbonate, bicarbonate, azotate, chlorate, sulfate, phosphates mono, di* et *trisodiques, acétate, oxalate, citrate.*

De nos recherches se dégage avec une grande netteté le résultat suivant : tandis qu'en circulation artificielle à travers le cœur toutes les solutions sodiques, compatibles avec le fonctionnement cardiaque, suppriment uniformément l'effet inhibiteur ordinaire de l'excitation du pneumogastrique ou du sinus, ces mêmes solutions, administrées en injection intra-vasculaire, se divisent en deux groupes très distincts au point de vue de leurs effets sur le vague.

Dans le premier groupe se classe une série de composés, dont les solutions isotoniques ou même fortement hypertoniques, introduites à la dose de 1 à 3 cc. dans l'appareil circulatoire de la grenouille, *laissent intact le fonctionnement de l'appareil d'arrêt cardiaque.* Dans le deuxième groupe se classe une série de sels de Na, dont de très petites doses (1/4, 1/2 cc.) de solutions très diluées (les seules compatibles, et encore à ces faibles doses, avec le fonctionnement

1. Barbèra, *Societa medico-chirurgica di Bologna*, série 7, XI; 1900.

du cœur) suffisent, en injection intra-vasculaire, pour produire *la suppression complète du fonctionnement de l'appareil d'arrêt cardiaque.* Voici les divers sels dans leur série respective :

Sels de Na, *groupés suivant les effets de leur injection intra-vasculaire sur le fonctionnement de l'appareil d'arrêt du cœur.*

Groupe I laissant intact le fonctionnement du vague.	Groupe II supprimant le fonctionnement du vague.
Chlorure à 6, 18 et 50 p. 1 000.	Fluorure à 3 et 7 p. 1 000.
Iodure à 23 et 68 p. 1 000.	Carbonate à 29 p. 1 000.
Bromure à 18 et 54 p. 1 000.	Oxalate à 10 p. 1 000.
Azotate à 9 et 26 p. 1 000.	Citrate à 7 p. 1 000.
Chlorate à 11 et 33 p. 1 000.	
Sulfate à 13, 25 et 33 p. 1 000.	
Bicarbonate à 9 et 26 p. 1 000.	
Phosphates { mono- à 20 et 40 p. 1 000. di- à 37 et 50 p. 1 000. trisodique à 23,5 p. 1 000.	
Acétate à 10 et 40 p. 1 000.	

III. — La lecture de ce tableau impose immédiatement une constatation intéressante, d'ordre chimique. Dans le premier groupe se classent seulement les composés, dont les sels correspondants de Ca sont solubles soit dans l'eau, soit *dans le sang.*

Le sulfate de Ca, dont la solubilité est relativement faible, est toutefois soluble dans l'eau à 10° dans la proportion de 2 p. 1 000. Les phosphates de Ca, de leur côté, sont solubles dans le sang, grâce à CO^2.

Dans le deuxième groupe se classent les *fluorure*, *carbonate*, *oxalate*, *citrate*, c'est-à-dire des composés qui sont des précipitants énergiques du calcium, ou se comportent physiologiquement comme tels.

Ces faits suggèrent donc l'idée d'une relation étroite

entre le fonctionnement de l'appareil d'arrêt cardiaque et la présence de Ca dissous dans le tissu du cœur ou dans le sang. A cet égard, l'action comparée du bicarbonate et du carbonate de Na paraît bien démonstrative. De ces deux sels, très voisins au point de vue de leur composition chimique, mais qui se séparent au point de vue de la solubilité de leur sel correspondant de Ca, le premier (bicarbonate de Ca), soluble, laisse persister les effets habituels de l'excitation du vague, tandis que le deuxième (carbonate de Ca), insoluble, les supprime.

Que l'on se reporte maintenant au fait que nous avons démontré plus haut, à savoir que l'addition de *très petites quantités* de Ca aux solutions isotoniques de sels de Na confère à ces solutions la faculté de maintenir le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur, que par elles-mêmes elles suppriment, en circulation artificielle à travers le cœur. On voit que nos expériences actuelles constituent avec les précédentes deux séries systématiques aboutissant à un résultat général commun : *la nécessité du calcium pour le maintien du fonctionnement de l'appareil d'arrêt cardiaque.*

Résumé. — Tandis qu'*en circulation artificielle* à travers le cœur les divers sels de sodium compatibles avec le fonctionnement cardiaque suppriment *uniformément* le pouvoir cardio-inhibiteur du vague, *en injection intra-vasculaire* les sels de Na, dont les sels correspondants de Ca sont insolubles dans le sang (*fluorure*, *carbonate*, *oxalate*), ou se comportent physiologiquement comme tels (*citrate*), suppriment *seuls* le fonctionnement de l'appareil d'arrêt cardiaque.

Ces résultats corroborent la notion de la nécessité du calcium pour la manifestation des phénomènes d'inhibition cardiaque.

VII

ÉTUDES SUR LA CRÉPITINE

(Toxine de *Hura crepitans*)

Par M. Charles Richet.

IMMUNITÉ ET ANAPHYLAXIE

Les études que je présente ici portent sur une nouvelle toxine végétale, assez analogue à l'abrine et à la ricine, si savamment étudiées par Ehrlich, et cependant différant à maints égards de ces deux substances.

Naturellement cette étude n'est qu'une ébauche encore. Mais déjà quelques résultats ont pu être obtenus, assez nets pour qu'il soit permis de les publier dès à présent. Ces faits jettent quelque lumière sur l'anaphylaxie, et aussi sur la nature de l'empoisonnement par les toxines en général. En effet, toutes les fois qu'on expérimente avec un poison non étudié encore, quoiqu'il rentre plus ou moins dans le cadre des poisons connus, quelque chose de nouveau apparaît, et des phénomènes se dégagent, qui avaient passé inaperçus ; car ils n'avaient pas pu se développer avec une intensité

suffisante pour être observés, de sorte qu'ils étaient restés masqués par d'autres phénomènes accessoires.

Tel paraît être le cas de la crépitine, qui possède au point de vue de la toxicologie générale quelques propriétés singulières.

I

Historique.

Il n'y a dans la science que très peu d'expériences antérieures sur les poisons de *Hura crepitans*. Boussingault, en 1825, fit quelques études sur l'assaku ; mais il ne put arriver qu'à des résultats assez imparfaits[1]. Il reconnut l'existence d'une substance précipitable par l'alcool, qu'il assimila au gluten, et il admit aussi d'autres principes chimiques, en particulier du malate de chaux et de potasse et une huile essentielle vésicante.

Le seul autre travail qui, à ma connaissance, ait été fait sur l'assaku est un court mémoire écrit par un pharmacien hollandais[2], J.-J. Surie, qui n'expérimenta qu'à Surinam. Mais, ainsi que Boussingault et Rivero, Surie s'est surtout occupé des parties solubles dans l'éther et l'alcool absolu : il a trouvé une huile essentielle qui est caustique et ressemblerait à l'huile de croton. D'après une analyse élémentaire, le suc contiendrait 17,2 p. 100 de parties so-

1. *Mémoire sur le lait vénéneux de l'Hura crepitans, par MM. Boussingault et Rivero* (*Ann. de chimie et de physique*, 1825, XXVIII, 430-435.) Citons à titre de curiosité le passage suivant. « Un litre de lait d'ajapuar fut évaporé Celui de nous qui conduisait cette opération eut la figure extrêmement enflée, les yeux étaient comme ulcérés (?) et il s'établit à la partie externe des oreilles une abondante suppuration. Le mal dura plusieurs jours et céda aux bains réitérés de lait de femme. » (!!) Pendant la manutention de l'Assaku, quelques parcelles me tombèrent dans les yeux, et me donnèrent pendant quelques heures une double conjonctivite, très douloureuse, qui guérit toute seule ; car je n'eus pas recours au remède indiqué par Boussingault.

2. *Het melksap van de Hura crepitans* (*Nederlandsch Tijdschrift voor. Pharm. Chemie en Toxicologie*, XII, 1900, 107-116).

lides (dont 1,84 de cendres). Le précipité albuminoïdique que donne l'alcool éthéré serait de 12,1 p. 100. (J'ai trouvé avec l'alcool seul 8 p. 100.)

A part ces deux mémoires très sommaires, jusqu'à présent aucune recherche toxicologique n'a été faite sur l'assaku.

II

Préparation chimique de la crépitine.

Le liquide que j'ai rapporté du Rio Purus (Ayapua, Brésil) est le latex d'une euphorbiacée (*Hura crepitans*) connue au Brésil sous le nom d'assaku (Ajapuar, d'après Boussingault). Les graines, les feuilles, les fleurs, l'écorce, les tiges sont très toxiques, et les indigènes s'en servent pour empoisonner les eaux.' Les poissons meurent, viennent à la surface et sont facilement capturés. Il paraît que ces poissons empoisonnés constituent une alimentation parfois dangereuse, et que cette pêche est plus ou moins interdite ; mais on a grand'peine à obtenir des renseignements précis, et je n'oserais rien dire de formel à cet égard.

Plus toxique encore que les feuilles et les graines est le latex qu'on obtient en grande abondance en incisant l'écorce au tronc et en le recueillant dans des vases appendus à l'arbre, à peu près comme on récolte le caoutchouc. Ce latex est d'ailleurs caustique, à tel point que les indigènes ne l'emploient que rarement ; car ils en ont vraiment peur. C'est un liquide blanc grisâtre, coagulant en masse par la chaleur, n'ayant pas d'odeur, et, à ce qu'il semble, ne se putréfiant pas très vite.

Ayant eu à ma disposition, à Ayapua, environ 1 500 centimètres de ce latex, je le répartis en deux bouteilles de 750 centimètres cubes chacune. Dans l'une, je versai de l'acide sulfurique ; dans l'autre, un peu d'huile de pétrole.

Si je me suis servi d'acide sulfurique, c'est que j'espérais ainsi, en même temps que la conservation du liquide était assurée, en extraire un alcaloïde d'après les procédés classiques. De fait, le liquide sulfurique avait précipité assez abondamment. Le liquide filtré, puis neutralisé par la baryte, et concentré, puis filtré après concentration, précipitait par l'acide phosphotungstique. Le précipité phosphotungstique, bien lavé, fut alors mis en contact de baryte et d'alcool à chaud. On obtint ainsi un soluté alcoolique qui fut concentré avec précaution au bain-marie. Le résidu donna les réactions manifestes des alcaloïdes : précipitation par l'acide picrique, par l'acide phosphotungstique, par l'iode ioduré de potassium. Après addition de baryte et reprise par l'alcool absolu, il donna une liqueur fortement alcaline qui rougissait quand on la chauffait fortement. En ajoutant quelques gouttes d'acide nitrique, on obtint par évaporation des cristaux aciculaires, trop peu abondants pour être analysés, qui étaient manifestement organiques.

J'ai injecté à des lapins et à des cobayes ce liquide alcalin, contenant sans doute l'alcaloïde en question, et je n'ai pas pu constater d'action toxique. Il est vrai que, dans ces essais plus ou moins frustes, j'avais perdu et mal employé une grande quantité de substance[1].

Le précipité sulfurique, assez abondant, se redissolvait bien dans l'eau légèrement alcalinisée par le carbonate de soude. La liqueur filtrée précipitait par l'alcool ; et le précipité se redissolvait dans l'eau. Une nouvelle précipitation par l'alcool donnait un corps blanc grisâtre qui, desséché dans le vide sur acide sulfurique, pouvait être pulvérisé. Cette poudre, complètement soluble dans l'eau, était modérément toxique, à la dose de 1 gramme par kilogramme environ chez le lapin. Je n'en ai pas, d'ailleurs, poursuivi l'étude méthodique ; car, à n'en pas douter, cet albuminoïde

1. Cette étude de l'alcaloïde du *Hura crepitans* est reprise en ce moment dans mon laboratoire par M. Tiffeneau.

avait été fortement altéré par l'action de l'acide sulfurique.

Mes recherches toxicologiques ne portent que sur le liquide conservé par le pétrole.

Il a été d'abord nécessaire de séparer le pétrole du latex, et ce fut facile, par une série de décantations et de filtrations. (Le latex de *Hura crepitans* filtre très bien.)

J'essayai d'abord la toxicité du produit brut. Cette toxicité est très forte. L'injection d'une goutte diluée dans l'eau tue immédiatement un lapin de 2 kilogrammes. Comme les symptômes sont à peu près les mêmes que par l'injection de la toxine, je n'insisterai pas davantage sur les quelques expériences faites avec le latex brut. Il me suffira de dire que la toxicité de ce latex détermine, aux doses comparables, à peu près les mêmes accidents que la toxine qu'on en peut extraire, à quelques nuances près.

Pour préparer la toxine, j'ai employé le procédé classique : précipitation par l'alcool à 95°.

La proportion de matière précipitable par l'alcool est de 8 p. 100 très exactement.

Le précipité alcoolique se redissout presque complètement dans l'eau. Une nouvelle précipitation par trois volumes d'alcool détermine la précipitation d'une substance presque incolore qui, cependant, sur le filtre, quand elle est exposée à l'air, brunit. On la sèche sur du papier et on la met dans le vide, en présence d'acide sulfurique. On obtient alors une poudre grisâtre, complètement soluble dans l'eau. Cette poudre est de nature protéique ; dissoute dans l'eau, elle se coagule par la chaleur et les acides. Elle est toxique, mais la chaleur lui fait perdre toute activité toxique. Elle contient 10,6 p. 100 d'azote (10,5 dans une analyse, 10,7 dans une autre). J'ai d'ailleurs réservé l'étude chimique plus approfondie à un examen ultérieur, quand j'aurai des quantités plus grandes de latex à ma disposition. Provisoirement, je propose d'appeler *crépitine* cette toxine végétale.

III

Dose toxique mortelle (*chiens, lapins, cobayes, grenouilles*) **de la crépitine non chauffée.**

Lorsque la crépitine est injectée dans les veines à dose très forte (supérieure à 0,02 par kilogramme) chez le lapin, elle produit la mort immédiate. D'abord arrêt respiratoire; puis le cœur continue à battre, pour s'arrêter à son tour; enfin surviennent des respirations agoniques. L'arrêt respiratoire est précédé d'une parésie musculaire générale. L'animal tombe sur le flanc, avec des mouvements demi-convulsifs. Mais il ne s'agit pas de convulsions vraies; ce sont les mouvements cloniques et toniques des lapins asphyxiés et dont le cœur s'arrête. A l'autopsie, il n'y a pas de caillots dans le cœur; les poumons sont d'un rouge vif, rutilant comme du vermillon, d'un rouge intense que je n'ai jamais vu dans aucune intoxication. Il n'y a pas de congestion intestinale hémorragique.

Au contraire, chez les chiens, il y a une congestion intestinale hémorragique intense, caractéristique de l'empoisonnement par ces toxines auxquelles j'ai donné le nom générique de *congestines*. La pression artérielle baisse énormément. Mais, comme j'avais à ma disposition une petite quantité de substance, j'ai fort peu étudié sur les chiens l'effet de doses massives, immédiatement mortelles. Même avec 0gr,065 par kilogramme, on ne peut tuer immédiatement un chien normal par injection intraveineuse. Ce qui prouve que le cœur du chien est beaucoup moins sensible que le cœur du lapin.

Chez le cobaye, on ne détermine pas la mort immédiate par injection péritonéale, même avec des doses de 0gr,04 par kilogramme.

Chez la grenouille, par injection sous-cutanée, la mort

ne survient pas immédiatement, même aux doses de 0,04 par kilogramme.

Et cependant les doses mortelles (par intoxication chronique) sont très faibles, de l'ordre du milligramme, de sorte que, comme pour beaucoup de toxines, il y a un écart considérable, de 1 à 50 (et peut-être davantage encore), entre la dose mortelle à longue échéance (par intoxication chronique) et la dose immédiatement mortelle (par intoxication aiguë).

Les chiens, soumis à l'intoxication chronique (dose mortelle), ne paraissent d'abord presque nullement atteints. Rarement il y a vomissements ou diarrhée, et, au premier abord, on serait tenté de croire que l'effet du poison a été nul. Le lendemain et le surlendemain les animaux ne sont guère malades ; le poids n'a pas diminué, et ils continuent à manger. Mais, vers le troisième ou le quatrième jour, ils deviennent tristes. Ils se tiennent assoupis au fond de leur niche, ne mangent plus, maigrissent énormément. Les yeux sont châssieux; souvent avec double conjonctivite suppurative. Il y a un peu de diarrhée, parfois sanguinolente. Tous ces phénomènes s'aggravent assez vite, si bien que le septième ou huitième jour ils peuvent à peine se tenir debout et chancellent quand on les force à marcher.

L'anorexie est absolue ; mais la soif est intense, et, après avoir bu, souvent ils vomissent. La température est notablement au-dessous de la moyenne, 36° ou 37°.

Enfin, vers le neuvième ou dixième ou onzième jour, ils meurent par graduel affaiblissement, sans convulsions, en hypothermie complète et insensibilité absolue. Dans un cas, la température au moment de la mort était de 20°. La pression artérielle, dans un autre cas, a été au moment de la mort de $2^{mm},4$ de Hg. A l'autopsie, les intestins ne sont pas très congestionnés quand la maladie a duré une quinzaine de jours. Mais quand la mort est survenue auparavant (au troisième jour avec des doses très fortes), la congestion hé-

morragique est énorme. Il ne semble pas qu'il y ait de lésions apparentes dans le cerveau, le foie et les reins. L'urine ne contient généralement pas d'albumine. Quelquefois, les tissus sont légèrement colorés en jaune, comme par un ictère infectieux ; mais ce n'est pas un caractère constant.

Chez les lapins et les cobayes, morts par intoxication chronique, mêmes symptômes d'amaigrissement et d'hypothermie. On verra plus loin les chiffres relatifs aux poids graduellement décroissants des animaux intoxiqués.

Voici d'abord les chiffres relatifs aux chiens ayant reçu des doses variables de crépitine en injection intra-veineuse. Le titre de la solution était de 1 p. 100, rarement de 2 p. 100 et exceptionnellement de 0, 5 p. 100.

NUMÉROS.	NOMS DES CHIENS.	DOSE DE CRÉPITINE en milligr. par kil.	DURÉE DE LA SURVIE en jours.
1	*Orgonia**.	65	0,15
2	*Argentina*.	27	1,5
3	*Colombia*.	19	0,5
4	*Carême***.	13,8	5,0
5	*Caton**.	12,6	3
6	*Orénoque*.	11,0	6
7	*Tartuffe**.	11,0	6
8	*Santarema*.	8,9	7
9	*Récif*.	8,3	8
10	*Oronte**.	6,5	3
11	*Océanos**.	6,0	3
12	*Euphorbia*	6,0	3
13	*Caraccas*.	5,5	10
14	*Tokantina*..	5,1	1
15	*Kakatoa****.	4,0	Survit.
16	*Paulo*.	4,0	10
17	*Bahia*.	3,5	13
18	*Mine*.	3,3	9
19	*Léandre*..	3,3	11
20	*Parana*.	3,0	11
21	*Bolivia*****.	3,0	11
22	*Styx**.	3,0	10
23	*Purgon**.	2,5	9
24	*Manaos*.	2,4	11
25	*Santa-Fé*.	2,4	Survit.
26	*Anda*.	2,0	9
27	*Brésil*..	1,9	33
28	*Assaku*.	1,5	13
29	*Condor*.	1,4	10
30	*Trinité*.	1,3	16
31	*Urugaya*	1,1	32
32	*Santos*.	1,0	Survit.
33	*Valparaiso*.	0,76	Survit.
34	*Diafoirus**.	0,50	Survit.
35	*Magellana*	0,42	Survit.
36	*Portugal*.	0,40	Survit.
37	*Jamaïco*..	0,26	Survit.

* Avait reçu antérieurement, c'est-à-dire depuis quelques semaines, une injection d'actino-congestine.

** Avait reçu antérieurement une injection de chloralose.

*** Le titre de la solution était de 0,43 p. 1000.

**** L'expérience a été faite au mois de juillet, pour rechercher si la toxicité du produit était restée la même d'avril à juillet.

Ces 37 expériences établissent très nettement le chiffre de la dose toxique (chez le chien en injection intraveineuse). Il n'y a que deux exceptions, *Santa-Fé* (n° 25) et *Kakatoa* (n° 15). *Santa-Fé* a survécu à une injection de 0^{gr},0024 ; mais elle a été pendant deux mois extrêmement malade, comme on le verra plus loin par l'étude de ses poids successifs. Quant à *Kakatoa*, il n'a jamais été malade. (Est-ce une erreur que j'ai commise dans l'injection ?) Toujours est-il que je ne ferai pas entrer ces deux chiens dans la moyenne de ma statistique.

En les laissant de côté, on trouve 35 expériences absolument concordantes.

29 chiens ayant reçu une dose supérieure à 0^{gr},001. . . . mort.
6 chiens ayant reçu une dose inférieure à 0^{gr},0011. . . . survie.

La dose mortelle est donc déterminée.

Il faut distinguer l'intoxication aiguë et l'intoxication chronique.

Comme avec la plupart des toxines animales, végétales et microbiennes, la mort n'est immédiate que pour des doses extrêmement fortes. De fait, je ne disposais pas de quantités de substance suffisantes pour faire cette recherche, puisque, même avec 0^{gr},065 par kilogramme (*Orgonia*, n° 1), la mort n'a pas été immédiate.

La durée de la survie a été un peu variable suivant la dose, comme le montre la statistique suivante :

NOMBRE DE CHIENS.	DOSES EN MILLIGRAMMES (par kil.).	DURÉE MOYENNE DE LA VIE en jours.
III	de 65 à 19	1
X*	de 13,8 à 5,15	5,4
X	de 4 à 2	10
V	de 1,9 à 1,1	21

* En éliminant *Tokantina* (n° 15) qui est morte en un jour.

Il s'ensuit que la durée de la survie est en rapport inverse avec la dose injectée ; mais cette proportionnalité, tout à fait vraie quand on prend la moyenne des chiffres, cesse absolument de l'être quand on prend les chiffres isolément. Ainsi, *Condor* (n° 29) a survécu 10 jours, c'est-à-dire autant que *Caraccas* (n° 13), qui avait reçu une dose cinq fois plus forte. *Anda* (n° 26) a survécu autant que *Santarema*, qui avait reçu une dose quatre fois plus forte, etc. (n° 8).

On peut dire que l'injection à dose modérée de la toxine crée une véritable maladie qui évolue à partir du 3e ou du 4e jour, et amène la mort au bout de 6 à 12 jours, sans que la quantité de toxine injectée influe beaucoup sur la durée de la survie.

Quelques-uns des animaux indiqués dans ce tableau avaient reçu antérieurement des injections d'actino-congestine. On peut constater que cette injection antérieure n'a guère exercé d'influence. D'abord, nul phénomène d'anaphylaxie, ce qui, avec beaucoup d'autres preuves d'ailleurs, semble démontrer que l'anaphylaxie est rigoureusement spécifique. Quant à la durée de la survie, elle a été la même (à la suite de la même dose de crépitine) pour *Oronte* et *Océanos*, injectés antérieurement à l'actino-congestine, que pour *Euphorbia*, non injectée; pour *Léandre* (actino-congestine) que pour *Parana*, non injecté. *Diafoirus*, ayant été injecté préalablement à l'actino-congestine, a survécu, comme 3 chiens non injectés antérieurement à l'actino-congestine ayant reçu une dose de crépitine inférieure à 0gr,001. Toutefois, une autre expérience que je rapporterai plus loin (sur *Isaïe*) semble prouver que la spécificité n'est pas toujours aussi absolue, et que les chiens ayant reçu de l'actino-congestine sont un peu plus sensibles que les autres.

Les jeunes chiens sont beaucoup moins sensibles à la toxine que les chiens adultes, et ils possèdent une véritable immunité contre la crépitine.

On voit, en comparant les très jeunes chiens et les chiens adultes, qu'il suffit d'une dose près de cinq fois plus faible chez le chien adulte pour obtenir les mêmes résultats.

Santiago (n° 38) a vécu 5 jours après une dose de 0gr,036, qui tue les chiens adultes en moins d'un jour. *Caramba* (n° 40) a survécu 11 jours à la dose de 0,018, qui a tué *Colombia* (n° 3), adulte, en une demi-journée. Surtout il y a eu la survie de *Coimbra* (n° 41) (0,062), et de *Ferrol* (n° 43) (0,041), après injection de doses sûrement mortelles.

Doses toxiques chez les jeunes chiens.

NUMÉROS.	NOMS.	AGE APPROXIMATIF.	DOSES EN MILLIGR. par kil.	SURVIE EN JOURS.
38	*Santiago*. . . .	15 jours.	36	5
39	*Moréna*.	15 —	26	9
40	*Caramba*. . . .	10 —	18	11
41	*Coimbra*.	8 —	6,2	Survit.
42	*Réal*.	1 mois.	5,5	Survit.
43	*Ferrol*.	4 —	4,1	Survit.
44	*Lisbonne*. . . .	1 —	4,0	10
45	*Ténériffe*	4 —	3,9	Survit.
46	*Ciudad*	1 —	3,4	Survit.
47	*Péry*.	1 —	3,4	10
48	*Cocotte*	4 —	2,5	Survit.
49	*Patagonia*. . . .	3 —	2,1	Survit.

Pour comparer les effets de l'intoxication chez les chiens adultes et les chiens jeunes, il est instructif de suivre la marche des poids.

Je prendrai 5 chiens adultes, ayant reçu des doses faibles et ayant survécu plus de 30 jours.

NUMÉROS.	NOMS.	DOSES.	POIDS INITIAL en kil.	POIDS AU 30e JOUR en kil.
25	*Santa-Fé*	0gr,0024	10,6	7,3
27	*Brésil*.	0gr,0019	15,0	11,3
31	*Urugaya*. . . .	0gr,0011	16,0	9,6
32	*Santos*.	0gr,0010	11,2	10,0
33	*Valparaiso*. . .	0gr,0007	13,2	11,0

D'autre part, 3 chiens jeunes, non adultes, ayant reçu des doses plus fortes.

NUMÉROS.	NOMS.	DOSES.	POIDS INITIAL en kil.	POIDS AU 30e JOUR en kil.
41	*Coimbra.*	0gr,0062	1,45	3,9
43	*Ferrol.*	0gr,0041	9,6	10,8
49	*Patagonia.* . . .	0gr,0021	5,8	8,9

La moyenne de la dose de crépitine injectée pour les cinq adultes est de 0gr,0014 ; et pour les trois jeunes, de 0gr,0041. En prenant les poids, rapportés à 100, de 6 jours en 6 jours, on a les chiffres suivants centésimaux.

	1er JOUR.	6e JOUR.	12e JOUR.	18e JOUR.	24e JOUR.	30e JOUR.
Chiens adultes.						
Santa-Fé	100	101	81	73	72	69
Brésil.	100	95	88	84	80	71
Urugaya.	100	90	86	77	71	59
Santos.	100	97	87	84	82	89
Valparaiso. . . .	100	92	90	87	84	84
MOYENNE. . .	**100**	**95**	**86**	**81**	**78**	**75**
Chiens jeunes.						
Coimbra.	100	110	113	132	150	270
Ferrol.	100	108	105	106	114	113
Patagonia. . . .	100	108	112	114	130	118
MOYENNE. . .	**100**	**109**	**110**	**114**	**135**	**167**

L'analyse de la courbe des poids montre aussi ce fait très intéressant : la prolongation extraordinaire de l'état morbide déterminé par l'intoxication.

Santa-Fé, qui a survécu à la forte dose de 0gr,0024 (et cette survie est exceptionnelle), a présenté le décours suivant, de 6 jours en 6 jours.

1er jour. 100
6e — 101

12e	jour	81
18e	—	73
24e	—	72
30e	—	69
36e	—	49
42e	—	67
48e	—	76
54e	—	76
60e	—	78
66e	—	84
72e	—	87
80e	—	90
86e	—	94

Ainsi, c'est seulement au bout de trois mois qu'elle a récupéré son poids initial. Six semaines après l'intoxication, elle était dans un état de maigreur extraordinaire et avait perdu 31 p. 100 de son poids.

C'est surtout du 5e au 10e jour que se fait la diminution du poids. Elle coïncide avec l'anorexie absolue de l'animal et la diminution de ses forces. Pendant les 3 ou 4 premiers jours (sauf exception, car il y a des animaux plus sensibles, et en quelque sorte *normalement anaphylactisés*, qui tout de suite sont très malades), nul grand changement. La maladie survient au 6e jour environ et dure 4 jours à peu près. La diminution de poids a été en moyenne de 100 à 97 du 1er au 4e jour; du 4e au 7e jour, de 97 à 90. Par conséquent, dans les 4 premiers jours, les animaux ont baissé de 0,8 p. 100 par jour; du 4e au 7e jour, de 2,3 p. 100. (Je ne donne pas ici les statistiques longues et minutieuses qui établissent cette grande différence.)

Il est bien entendu, d'ailleurs, que ce sont des moyennes; car on trouve des exceptions inexplicables. Par exemple, *Tokantina*, de 15kil,6, reçoit le 6 avril 0gr,0651. A la fin de l'injection, elle est assez malade, très abattue; avec une diarrhée sanglante. Dans la nuit, elle rend beaucoup de sang par le rectum. Le lendemain, à 5 heures, 24 heures après l'injection, elle est mourante. T = 38°. On veut lui

prendre du sang par la carotide, mais elle meurt au moment où on touche le pneumogastrique pour le séparer de l'artère carotide.

On peut donc presque, pour ces cas exceptionnels, parler d'anaphylaxie normale (?) et je joindrai volontiers à ces cas exceptionnels le cas d'*Ambrosio*, qui est mort 3 jours après avoir reçu la dose absolument inoffensive de 0gr,00024 par kilogramme. Il est vrai qu'on lui avait fait 12 jours auparavant une légère hémorragie, mais trop faible pour exercer quelque influence sur le décours d'une intoxication faite 12 jours après l'hémorragie. Il n'avait perdu de sang que 1,6 p. 100 de son poids. C'est assez cependant pour que je ne le compte pas parmi les chiens normaux.

On peut d'ailleurs donner le nom qu'on voudra à cette sensibilité anormale, exceptionnelle, de certains animaux. on peut lui réserver le nom (assez mauvais) d'anaphylaxie *spontanée*, par opposition à l'anaphylaxie *provoquée*. Les phénomènes sont exactement superposables à l'intensité près.

Expériences sur les lapins.

Sur les lapins, l'injection était faite dans la veine marginale de l'oreille ; sur les cobayes, dans le péritoine.

Ces chiffres corroborent ceux que les études faites sur les chiens avaient donnés, mais on voit tout de suite que les différences sont notables.

1° Chez le lapin on peut amener la mort immédiate, en quelques minutes, voire même en une ou deux minutes, alors que sur le chien, même à dose plus forte, on n'observe rien de semblable. (*Orgonia*, *Fernandez*, *Argentina*, *Colombia*.)

2° Plusieurs lapins ont survécu à des doses fatalement mortelles chez le chien. (N° 20, à 0gr,0053 ; n° 21, à 0gr,005 ; n° 24, 0gr,0036.)

Pourtant, dans l'ensemble, la dose limite est la même, très sensiblement.

Dose fatalement mortelle. = Au-dessus de 0gr,0053.

Dose tantôt mortelle, tantôt non mortelle, de 0gr,0053 à 0gr,0013.

Dose qui n'est jamais mortelle (en exceptant le nº 33 qui est mort accidentellement). = Au-dessous de 0gr,0013.

On peut donc dire que la dose toxique limite est, pour le lapin comme pour le chien, de 0gr,001 par kilogramme. Mais il faut noter que parfois, par suite d'*idiosyncrasies* non déterminables, certains lapins survivent à des doses beaucoup plus fortes.

NUMÉROS D'EXPÉRIENCE.	DOSE EN MILLIGR. PAR KILOGR.	DURÉE DE LA SURVIE EN JOURS.
1	38*	Mort immédiate.
2	25	Mort en 15 minutes.
3	23	Mort immédiate.
4	22	—
5	20	Mort en 2 heures.
6	19	Mort en 3 heures.
7	17*	Mort immédiate.
8	16,8	—
9	16,4	Mort 1 jour.
10	15,8	2
11	14,2	3
12	14,0*	Mort immédiate.
13	11,4	2
14	9,8	11
15	8,0	11
16	8,0	6
17	7,3	14
18	7,0	13
19	6,8	10
20	5,3	Survie.
21	5,0	12
22	5,0	Survie.
23	4,2	14
24	3,6	Survie.
25	2,8	21
26	2,0	Survie.
27	1,74	Survie.
28	1,13	9
29	1	Survie.
30	0,9	Survie.
31	0,6	Survie.
32	0,38	Survie.
33	0,3	Mort rapide (?)
34	0,29	Survie.
35	0,19	Survie.
36	0,12	Mort le 10e jour (?)

* A reçu du suc d'Assaku, en supposant que la quantité de crépitine y contenue est de 8 p. 100.

La durée de la survie est à peu près la suivante en moyenne.

NOMBRE DE LAPINS.	DOSES EN MILLIGR. PAR KILOGR.	DURÉE MOYENNE DE LA VIE EN JOURS.
4	Au-dessus de 26	Mort immédiate.
5	de 16 à 20	Mort en quelques heures.
4	de 16 à 11	Mort en deux jours.
6	de 10 à 6	Mort en dix jours.
9	de 6 à 1,1	Tantôt survie, tantôt mort en 14 jours. Mortalité : 45 p. 100.
7	Au-dessous de 1,1	Survie.

Ainsi, sur les lapins, comme sur les chiens, la survie moyenne, pour des doses modérées qui déterminent l'intoxication chronique, est de 12 à 14 jours.

A l'autopsie on ne trouve pas, chez les lapins morts d'intoxication chronique, les hémorragies intestinales et la congestion péritonéale qui sont si intenses sur les chiens. Au contraire, les intestins sont pâles, comme lavés, et l'aspect de l'animal, très amaigri, est celui des lapins morts d'inanition.

On remarquera que, si la dose de 20 milligrammes tue immédiatement les lapins, et qu'elle ne tue pas les chiens, ce n'est pas à cause d'une différence dans l'action même du poison, c'est parce que le cœur du chien et le cœur du lapin ont des réactions très différentes. Les ganglions cardiaques du lapin sont donc beaucoup plus sensibles en général à l'action des poisons que les ganglions cardiaques du chien.

Enfin, s'il y a survie de quelques lapins aux doses de 5 milligrammes, il y a survie après les mêmes doses sur les chiens jeunes, de sorte que, tout compte fait, la similitude est très grande entre les effets de la toxine sur les lapins et les chiens.

Expériences sur les cobayes.

Cobayes.

NUMÉROS.	DOSES DE CRÉPITINE EN MILLIGR. PAR KILOGR.	SURVIE EN JOURS.
1	41	5
2	35	15
3	31	Survie.
4	29	—
5	21	—
6	20	—
7	18,5	—
8	13	Mort rapide.
9	11,5	Survie.
10	11	—
11	10	—
12	7	9
13	6	2
14	6	Survie.
15	4,5	11
16	2,3	Survie.
17	2,3	—
18	1,7	10
19	1,7	
20	1,4	Survie.
21	1,4	
22	1,1	3
23	0,88	10
24	0,7	Survie.
25	0,64	11
26	0,62	Survie.
27	0,5	11
28	0,45	Survie.
29	0,34	Mort rapide.
30	0,27	Survie.
31	0,23	Survie.
32	0,16	Survie.
33	0,11	Survie.

L'interprétation de ces chiffres est assez délicate.

Nous pouvons d'abord éliminer les cobayes n[os] 8 et 29, qui sont morts en moins de 24 heures, probablement par suite d'un traumatisme intestinal ou vasculaire quelconque. (L'autopsie n'a pas été faite.)

Nous avons alors trois séries :

A. Dose supérieure à 31. Tous morts.

B. Dose inférieure à 0,5. Survie de tous.

Reste alors la série la plus nombreuse, entre 31 et 0,5, dans laquelle il y a tantôt mort, tantôt survie.

Or tout de suite on note ce fait paradoxal que la mortalité n'est pas du tout proportionnelle à la dose toxique. Les cobayes ayant reçu de 10 à 31 milligrammes ont survécu, tandis qu'entre 7 et 2,3 milligrammes la mortalité a été de 50 p. 100, et qu'entre 1,7 et 0,5 milligrammes elle a été de 70 p. 100.

Le tableau suivant indique ces faits.

NOMBRE DE COBAYES.	MORTALITÉ CENTÉSIMALE.	DOSE DE CRÉPITINE.
II	100	de 35 à 41
VIII	»	de 10 à 31
VI	50	de 2,3 à 7
X	70	de 0,5 à 1,7
V	»	de 0,11 à 0,45

Le fait est étrange, et cependant on le comprendra en supposant qu'après une injection péritonéale il se fait une lente immunisation, d'autant plus active que la dose injectée est plus considérable. Alors, avec de fortes doses, comme l'absorption est lente, comme l'intoxication est lente, l'*immunisation se fait plus vite que l'intoxication*.

Mais le fait est trop intéressant et obscur pour que je ne me propose pas de le vérifier par de nouvelles expériences.

En tout cas, ce qui ressort nettement de ces expériences sur les cobayes, c'est qu'ils peuvent recevoir dans le péritoine des doses beaucoup plus fortes que les lapins et les chiens dans le système veineux. D'autre part, il est des cobayes qui succombent à des doses très faibles (0,5; 0,64; 0,88). S'agit-il de ce que j'ai appelé plus haut l'anaphylaxie spontanée?

Grenouilles. — Les grenouilles, sur lesquelles j'ai d'ailleurs à peine expérimenté avec la crépitine, ne sont pas

sensibles immédiatement à des doses très fortes. Trois grenouilles ont survécu 24 heures aux énormes doses de $0^{gr},22$; $0^{gr},34$; $0^{gr},40$ par kilogramme.

IV

De la dose toxique de la crépitine chauffée.

La crépitine, chauffée à 105°, ou portée à l'ébullition pendant 3 minutes, perd presque toute propriété toxique. En solution concentrée, il y a coagulation abondante, tandis que dans une solution au millième (celle que j'employais en général pour l'injection), il ne se produit pas de coagulation, mais seulement un état louche du liquide, qui reste louche malgré la filtration.

Expériences sur les chiens.

NUMÉROS.	NOMS.	DOSE DE CRÉPITINE en milligr. par kil.	DURÉE DE LA SURVIE en jours.
50	*Uruba*	41	Survie.
51	*Rachel**.	39	?
52	*Madeira*	23	Survie.
53	*Panama*	16,8	Survie.
54	*Caraïbe*.	14,8	Survie.
55	*Almeida*	14,0	Survie.
56	*Badajoz*.	13,0	Mort au 19ᵉ jour.
57	*Estramadure*. . . .	11,8	Survie.
58	*Porto*.	4,0	Survie.
59	*Ananasa*	3,5	Survie.
60	*Cayenne*	3,3	Survie.

* Morte deux jours après l'injection, d'hémorragie veineuse secondaire.

Ainsi, sauf le cas de *Badajoz*, qui est mort au 19ᵉ jour, tous les chiens ont survécu, à des doses même 40 fois plus fortes que les doses de crépitine non chauffée.

Sur les lapins comme sur les chiens, on peut injecter sans

accident de très fortes doses de crépitine chauffée. Il en est de même sur les cobayes.

Expériences sur les lapins.

NUMÉROS.	DOSE EN MIL.	DURÉE DE LA SURVIE EN JOURS.
37	86	Survie.
38	48,7	Survie.
39	37,5	Mort le lendemain (?).
40	26,7	Survie.
41	15,1	Survie.

Mais, comme je l'ai dit déjà, pour étudier la toxicité absolue de la crépitine chauffée, j'attendrai qu'une plus grande quantité de latex me soit parvenue.

Expériences sur les cobayes.

NUMÉROS.	DOSE EN MIL.	DURÉE DE LA SURVIE EN JOURS.
35	34	Survie.
36	23	Survie.
37	22	Survie.
38	20,5	Mort au 2e jour.
39	17	Survie.
40	13	Survie.
41	10	Survie.
42	10	Survie.
43	7,4	Survie.
44	3,1	Survie.

V

Action de la crépitine sur le sang, agglutinine. Atténuation par le sang normal. Influence des hémorragies.

Ainsi que la ricine et l'abrine, la crépitine contient une agglutinine. La limite d'action de cette agglutinine (sur les

globules rouges du chien) a été, dans une série A d'expériences, de $0^{gr},10$ par litre, et, dans une autre série B, de $0^{gr},07$. Mais je n'ai pas poussé l'expérience plus loin.

J'ai étudié avec plus de détails l'action antitoxique du sang normal sur la crépitine : cette action est incontestable; mais elle n'est pas très forte.

On peut étudier de diverses manières cette action antitoxique du sang normal.

Le procédé le plus simple consiste à dissoudre la crépitine dans du sérum normal de chien, au lieu de la dissoudre dans une solution de NaCl à 7 p. 1 000.

C'est ainsi que j'ai procédé dans une première série d'expériences, indiquées dans le tableau ci-joint.

NUMÉROS.	NOMS.	DOSE DE CRÉPITINE en milligr. par kil.	QUANTITÉ DE SÉRUM injecté par kil.*	DURÉE DE LA SURVIE en jours.
61	*Montévidéo*	7,3	31	2
62	*Inca*	5,1	14	7
63	*Jekara*	3,1	8	8
64	*Manguina*.	2,3	20	Survie.
65	*Péruvia*.	2,1	6	Survie.
66	*Crépita*.	1,9	5	Survie.
67	*Maraja*.	1,5	5	Survie.
68	*Amazonio*.	1,1	2	Survie.
69	*Florida*.	0,38	12	Survie.

* Le sérum contenait beaucoup de globules rouges.

Si nous nous reportons aux chiffres de toxicité trouvés sur les chiens normaux, nous voyons nettement l'influence protectrice du sang.

Le tableau suivant fournit cette comparaison d'une manière éclatante.

CRÉPITINE NON MÉLANGÉE AU SÉRUM DE CHIEN.			CRÉPITINE MÉLANGÉE AU SÉRUM DE CHIEN.		
Noms.	Doses.		Noms.	Doses.	
Anda.	2,0	Mort.	*Manguina* . .	2,3	Survie.
Brésil.	1,9	—	*Péruvia* . . .	2,1	—
Assaku. . . .	1,5	—	*Crépita..* . .	1,9	—
Condor. . . .	1,4	—	*Maraja..* . .	1,5	—
Trinité. . . .	1,3	—	*Amazonio* . .	1,1	—
Urugaya . . .	1,1	—			

On pourrait expliquer le fait par l'existence d'une antitoxine naturelle, comme d'ailleurs il en existe contre un certain nombre de toxines. C'est en effet l'explication la plus simple, mais elle est quelque peu hypothétique. La fixation de la toxine sur les globules ne peut être invoquée, puisque, dans la majorité des cas ci-dessous rapportés, le sérum ne contenait que peu de globules. Les solutions injectées étaient plus diluées (ce qui est une légère faute expérimentale), car je mélangeais la dilution de toxine au millième avec le sérum, de sorte que la crépitine était injectée au 1/2000 et non à 1/1000. Est-ce que la dilution a une action? L'alcalinité du sérum exerce-t-elle quelque influence? Je ne le crois guère, mais cela est possible. En tout cas, je me propose, dans des expériences ultérieures, après avoir démontré le *fait* que le mélange avec le sérum normal diminue la toxicité de la crépitine, d'en étudier la *cause*.

S'il est vrai que le sang normal diminue la toxicité du poison, il s'ensuit que la dose mortelle sera diminuée, si l'animal a subi une hémorragie abondante. C'est une autre méthode, intéressante, qui permet de savoir s'il y a réellement dans le sang une action protectrice.

Je rappellerai d'abord l'expérience faite sur *Ambrosio* (n° 38), chien de $18^{k},9$, qui reçoit le 8 mai $0^{gr},00024$ de crépitine, dose extrêmement faible, et qui meurt le 11 mai, au 3e jour. Il avait, 11 jours auparavant, perdu 304 grammes

de sang, 1,7 p. 100, hémorragie assez faible, comme on voit. Il a été dès le début assez sensible au poison pour vomir pendant l'injection même, ce qui est fort rare avec la crépitine.

Un autre chien, *Gallapaga* (n° 71), de 9 kilogrammes, perd 390 grammes de sang, soit une proportion de 4,3 p. 100, hémorragie qui n'entraîne jamais la mort chez un chien normal. On injecte, aussitôt après, 0,001 de crépitine; alors il est tout de suite dans un état misérable, et meurt 1 h. 1/2 après l'injection.

Diane (n° 72), de $9^k,3$, subit à 11 heures une hémorragie de 484 grammes (soit 5,2 p. 100). A 5 heures, on lui injecte 0,001 de crépitine; et elle ne paraît pas malade immédiatement.

Mais l'expérience a cependant donné sur *Diane* un résultat intéressant. La dose de $0^{gr},001$ n'est pas mortelle en soi, et cependant *Diane* en est morte, en un temps relativement court, le 8e jour.

Une quatrième expérience est très décisive aussi dans ce sens.

Miramira, chienne caniche de $10^k,9$, subit à 5 h. 20 une hémorragie de 505 grammes de sang (soit 4,4 p. 100 de son poids). Après l'hémorragie, elle est assez faible, mais peut marcher, se tenir debout, et la respiration est régulière. Alors, à 5 h. 27, on lui injecte $0^{gr},0064$ de crépitine : elle ne paraît pas d'abord très malade. Mais, à 6 heures, elle est très affaiblie, l'affaiblissement fait des progrès et elle meurt à 9 h. 1/2. Elle n'a donc survécu que 4 heures à l'injection de la toxine, car évidemment ce n'est pas d'hémorragie qu'elle est morte, puisque cette perte de sang de 4,4 p. 100 n'est pas mortelle. Ce n'est pas non plus de la toxine, puisque cette dose de toxine ne tue jamais un chien normal aussi rapidement.

Cependant, même après une hémorragie très forte, une dose très forte de crépitine ne détermine pas toujours la

mort immédiate, comme chez *Gallapaga*. *Marano* subit une hémorragie de 4,6 p. 100 de son poids, et on lui injecte alors la dose énorme de 0gr,033 par kilogramme. Après cette injection, il peut se tenir debout, marcher, et ne semble avoir d'autres phénomènes qu'une très grande fatigue. Il meurt dans la nuit.

On peut réunir ces faits dans le tableau suivant :

NUMÉROS.	NOMS.	PERTE DE SANG pour 100 gr.	DOSE de CRÉPITINE en mill. par kil.	DURÉE DE LA SURVIE EN JOURS.
70	*Diane*. . . .	5,2	1	Mort au 8e jour.
71	*Marano* . . .	2,6	33	Six heures.
72	*Miramira*.. .	4,4	6,4	Mort en 4 heures.
73	*Gallapaga*. .	4,3	1,0	Mort immédiate (1 h. 1/2).
74	*Ambrosio*.. .	1,2	0,24	Mort au 3e jour.

Pour expliquer cette influence de l'hémorragie sur la marche de l'intoxication, on peut faire deux hypothèses : soit une sorte d'antitoxicité du sang, ce qui paraît probable, puisque la toxine, mélangée avec le sérum normal perd un peu de sa toxicité, soit la moindre dilution de la toxine, par suite de la diminution de la masse du sang. Sur un chien de 11 kilogrammes qui a environ 1,000 grammes de sang, si j'injecte, en quantité absolue 0gr,11 de toxine, la dilution de la toxine dans le sang est de 0gr,11 ; mais, si je fais cette même injection après avoir soustrait 500 grammes de sang, la dilution de la toxine sera de 0gr,22 pour 1,000 grammes, et les centres nerveux seront au contact d'une solution deux fois plus concentrée.

Mais cette explication me paraît moins rationnelle que la précédente (pouvoir antitoxique du sang normal), car la dilution de la toxine ne m'a pas paru (encore que je n'aie pas d'expérience bien précise à invoquer) exercer d'influence notable.

A vrai dire, comme tous les problèmes de physiologie

générale qui deviennent plus compliqués à mesure qu'on les serre de plus près, la question est très complexe. En effet, les chiens, guéris en apparence, supportent très mal la perte de sang, et les chiens malades meurent très vite, quand on leur enlève une quantité de sang même fort petite [1].

Un animal très malade et arrivé au dernier terme de l'intoxication chronique, subit une hémorragie. Alors la pression artérielle est minime, et une très faible hémorragie suffit pour provoquer la mort.

Jékara, mourante au 8e jour de l'intoxication, meurt après avoir perdu 3,4 p. 100 de sang (P = 24 kil. Hémorragie de 830 grammes.)

Anda (n° 26), mourante au 8e jour de l'intoxication, meurt après avoir perdu 1,3 p. 100 de sang. (P. = 13,2. Hémorragie de 175 grammes.)

Santaréma, mourante au 5e jour de l'intoxication : T = 31°. La pression artérielle est extrêmement faible, de 0m,0024 de Hg. Le sang se coagule vite, mais le caillot est diffluent. Elle meurt après avoir perdu 350 centimètres cubes de sang, soit 1 p. 100. (P = 36 kilogrammes.)

Fernandez, de 22kgr,65, reçoit à 1 heure la dose considérable de 0gr,031 de crépitine. Deux heures après, on lui prend 410 grammes de sang, soit 1,8 du poids de son corps. Le lendemain, il est assez malade, mais cependant peut marcher, boire, et est tout à fait sensible. On lui fait alors une nouvelle hémorragie de 430 grammes, et il meurt subitement, sans convulsions, sans les périodes asphyxiques

1. D'après divers auteurs, cités par Athanasiu, art. *Hémorragie* du *Dict. de physiologie* (VIII, 87, 1909), les limites de perte de sang compatibles avec la vie sont, pour 100 gr. de poids du corps, suivant les divers auteurs.

de 4,3, à 5,5.
de 4,3, à 7,3.
de 5,4, à 6,5.
de 4,5, à 5,4.
en moyenne de 4,8, à 6,2 ; c'est-à-dire 5,5.

Encore s'agit-il toujours de mort immédiate. Si, au bout d'une heure ou deux, après une hémorragie, le chien est vivant encore, il survivra indéfiniment

préliminaires de l'hémorragie. Il est donc mort d'hémorragie après avoir perdu seulement (et à 24 heures de distance) 3,7 p. 100 de son poids[1] (1,8 la première, 1,9 la seconde), ce qui est inoffensif pour un chien normal.

D'ailleurs, lorsque les animaux sont à la période ultime de l'intoxication, épuisés, hypothermiques, insensibles, des excitations réflexes faibles suffisent pour amener une syncope mortelle. Parfois ils meurent quand on les met sur la table d'opération ; dans deux cas il a suffi de toucher le pneumogastrique (lors de la recherche de la carotide) pour déterminer la mort. (*Tokantina* et *Caramba.*)

Donc la mort après hémorragie faible (cas de *Jékara*, d'*Anda* et de *Santaréma*) peut fort bien ne pas être imputable à quelque action protectrice du sang. Tout au plus pourrait-on supposer que la pression, qui était déjà extrêmement faible, devient plus faible encore et que la tension d'oxygène dans les tissus est, par ce fait même, au-dessous du taux minimal nécessaire à la vie.

Même des chiens, en apparence guéris, ne supportent pas bien l'hémorragie.

Péruvia, de 16 kilogrammes, subit le 25 mai une injection seconde de 0,005. Après phénomènes immédiats, intenses, d'anaphylaxie, elle est assez mal portante : elle a une double conjonctivite très forte ; puis elle se remet peu à peu, mais son poids ne se relève pas : la marche de ces poids est très instructive :

	Poids en kil.
26 avril (1re injection de 0gr,0021)	17,0 = 100
4 mai	16,2 = 95
14 mai	15,5 = 91
25 mai (2e injection de 0gr,0025)	16,0 = 94
2 juin	14,3 = 84
8 juin	12,3 = 72
16 juin	13,0 = 76
28 juin	13,8 — 81

1. Comme comparaison, je citerai *Diane*, chienne très bien portante, de 9kgr,3, qui a perdu 484 grammes de sang, soit 5,2 p. 100 de son poids, sans en être incommodée.

Alors on lui fait perdre 501 grammes de sang, soit seulement 3,6 p. 100 de son poids. Après l'hémorragie faite à 10 h. 1/2 du matin, elle est extrêmement faible, ne peut pas se relever. La respiration est profonde, asphyxique, et elle meurt épuisée à midi.

Résumons ces faits dans le tableau suivant :

NUMÉROS.	NOMS.	ÉTAT ANTÉRIEUR.	PERTE de SANG p. 100.	DOSE de CRÉPITINE par kil.	RÉSULTAT de L'INJECTION.
65	*Péruvia* . .	(En apparence guérie).	3,6	5,0	Mort en 2 h.
63	*Jékara*. . .	Mourant.	3,4		Mort immédiate.
75	*Fernandez*.	2 h. après l'injection.	1,9	31,0	Survie.
75	*Fernandez*.	24 h. après l'injection.	1,8	31,0	Mort immédiate.
26	*Anda*. . . .	Mourant.	1,3	2,0	Mort immédiate.
8	*Santarema*.	Mourant.	1,0	8,9	Mort immédiate.

Ainsi les deux séries d'expériences concordent. Si l'hémorragie est faite avant l'injection, l'injection de crépitine détermine la mort rapide (comme chez *Gallapaga* et *Miramira*). Si l'hémorragie est faite sur un animal injecté, elle amène la mort immédiate pour une perte de sang relativement faible.

Une autre expérience analogue, que je mentionne pour être complet, a été faite sur *Périchole* n° 76. Mais l'injection de crépitine a été pratiquée par le bout périphérique de la carotide, et à dose considérable : 0gr,035 par kilogramme.

Une heure après l'injection, l'animal est fatigué et faible. La sensibilité paraît très diminuée. Alors on lui fait perdre du sang ; 2,5 p. 100 de son poids ; mais cette hémorragie n'entraîne pas la mort immédiate.

En somme, ces diverses expériences sur l'hémorragie permettent de conclure non pas *quantitativement*, mais *qualitativement*, qu'il y a une *protection* de l'organisme par le sang. J'admettrais volontiers que l'oxygène joue un grand

rôle dans cette protection, puisque enlever du sang à un animal, c'est essentiellement diminuer la tension de l'oxygène dans ses tissus.

Partant de cette idée que le sang atténue dans une certaine mesure la toxicité de la crépitine, et que la substance est plus toxique quand elle portée directement au cerveau, j'ai fait l'expérience suivante, qui d'ailleurs n'a pas réussi.

A *Ayapua* (n° 77) j'ai fait la ligature des deux carotides, ce qui diminue beaucoup la circulation dans le cerveau, et j'ai injecté 0,004 de crépitine par kilogramme.

Il n'y a eu aucun accident immédiat. L'animal est mort au 10ᵉ jour, tout à fait dans les mêmes conditions que si les carotides n'avaient pas été liées. J'avais d'ailleurs prévu le résultat, et c'est une expérience qu'il me paraît inutile de recommencer.

J'ai cherché à savoir approximativement à quel moment le poison disparaissait de l'organisme ; et comme la recherche chimique est à peu près impossible, j'ai pratiqué la recherche biologique.

Voici comment l'expérience a été instituée :

Fernandez (n° 75), chien de berger, vigoureux, de $22^{kgr},55$, reçoit dans les veines 350 centimètres cubes d'une solution de crépitine à 2 p. 1 000. L'injection est commencée à 1 h. 30 et finie à 2 h. 30. L'animal n'est pas très malade, a un peu de diarrhée sanglante. Alors à 4 h. 15 (de 4 h. 15 à 4 h. 25), soit en moyenne 2 heures après l'injection de crépitine, on fait passer directement le sang de *Fernandez* dans la veine jugulaire d'*Améric* (n° 78), petit chien de $6^{kgr},140$, morphiné pour que l'opération se fasse facilement. On constate qu'*Améric* a augmenté de 410 grammes. Il a donc reçu 410 grammes du sang de *Fernandez*.

Si le poison était resté dans le sang de *Fernandez*, en supposant, d'après les auteurs classiques, 11 p. 100 de sang, la dilution de la crépitine serait de $0^{gr},35$ pour 1 000 grammes de sang, et *Améric* aurait reçu en quantité absolue $0^{gr},145$ de

crépitine, soit par kilogramme 0,0234, ce qui est une dose mortelle en deux ou trois jours. Mais *Améric* n'est mort que le 17e jour, ce qui correspond à environ 0,0013 (Cf. avec *Trinité*, n° 30, morte au 17e jour). Par conséquent, même après 2 heures, une grande partie de la toxine avait disparu du sang de *Fernandez*, s'étant fixée sur le cerveau (?) ou ayant été éliminée par l'intestin (?). Même on peut dire que la quantité de toxine contenue dans le sang de *Fernandez* était moindre que si tout le poison s'était également réparti dans tous les tissus et humeurs organiques, puisque, s'il en eût été ainsi, *Améric* aurait reçu 0gr,002 par kilogramme, ce qui probablement l'eût fait périr en moins de 17 jours.

Le lendemain, *Vasco* (n° 79), de 6,150 grammes, a reçu aussi le sang de *Fernandez* (430 grammes), il n'a pas été malade et a survécu.

Une expérience analogue a été faite en faisant passer le sang artériel de *Périchole* (n° 80) dans le sang veineux de *Guayaquil* (n° 81). *Périchole* avait reçu une heure auparavant 0gr,4 de crépitine. Comme elle pesait 11kgr,4, c'est sensiblement 0,04 par 1 000 grammes de sang ; soit pour 275 grammes de sang 0,11 de crépitine : *Guayaquil* pesant 6,175, soit 0gr,018 par kilogramme ; si la toxine est restée dans le sang, et si elle a diffusé dans tous les tissus également 0,0016.

Il semble donc résulter de cette expérience, ou que le sang neutralise et atténue l'effet de la toxine, ou que la toxine, presque aussitôt après l'injection, se fixe dans certains tissus et disparaît du sang.

Probablement, les processus évoluent parallèlement.

Il n'y a pas lieu d'insister, car des faits analogues ont été vus pour la toxine tétanique (VAILLARD).

D'autres expériences enfin ont été faites sur des chiens anaphylactisés pour étudier l'effet de l'hémorragie sur l'anaphylaxie : je les exposerai plus loin.

	NUMÉROS.	NOMS.	DOSE EN MILLIGR. par kil. pour la première injection.	DOSE EN MILLIGR. par kil. pour la seconde injection.	INTERVALLE ENTRE LES DEUX injections (en jours).	SURVIE EN JOURS.
Crépitine non chauffée (première injection).	53	*Panama*	0,28	4,5	51	Survit.
	34	*Diafoirus*	0,5	3,4	59	Survit.
	37	*Jamaico*	0,26	2,0	34	Survit.
	49	*Cocotte*	2,5	1,0	54	Survit.
	35	*Magellana*	0,42	0,42	27	Survit.
	33	*Valparaisa*	0,76	0,72	35	7
	32	*Santos*	4,00	0,17	37	Survit.
	43	*Ferrol*	4,00	0,8	46	Survit.
Crépitine chauffée (première injection).	55	*Almeida*	14	6	31	3
	50	*Uruba*	41	4,7	32	6
	66	*Bogota*	0,5	3,5 (?)	29	Survit.
	60	*Cayenne*	3,3	2,4	34	Survit.
	59	*Ananasa* *	3,5	1,8	33	35
	54	*Caraïbe*	14,8	1,0	30	Survit.
	52	*Madeira*	23	1,0	37	Survit.
	53	*Panama*	16,8	0,28	31	Survit.

* Morte au 35e jour, alors qu'elle paraissait tout à fait guérie, quand elle a été prise brusquement de phénomènes épileptiformes et d'attaques convulsives subintrantes.

VI

Immunité.

Les admirables recherches d'Ehrlich ayant établi nettement que la ricine et l'abrine provoquent la formation d'une antitoxine très forte, il était tout naturel de rechercher l'antitoxine provoquée par la crépitine.

Les résultats sont d'ailleurs compliqués par l'anaphylaxie qui est très forte avec la crépitine. Mais on peut dissocier les deux effets par une analyse méthodique.

Je m'occuperai d'abord du pouvoir antitoxique, autrement dit de la relative immunité des animaux ayant reçu une injection première.

A. *Expériences sur les chiens.*

Voici un premier tableau résumant les expériences dans lesquelles il s'agit exclusivement de l'immunité active et de crépitine non chauffée lors de la seconde injection.

On peut tirer de ces expériences une conclusion ferme.

Sur ces 16 chiens, il en est 8 ayant reçu en seconde injection une dose supérieure à la dose mortelle : les 8 autres qui devaient survivre ont survécu, sauf *Valparaisa* qui est morte au 7e jour (anaphylaxie chronique?). Les 8 ayant reçu une dose mortelle sont *Panama*, *Diafoirus*, *Jamaïco*, *Almeida*, *Uruba*, *Bogota*, *Cayenne*, *Ananasa*. Mais l'expérience sur *Bogota* a été faite dans d'autres conditions. *Almeida* est morte au 3e jour; *Uruba*, au 7e jour.

Il ne reste donc que *Panama*, *Jamaïco*, *Cayenne* et *Diafoirus*, car *Ananasa*, quoique ayant survécu 35 jours à l'injection seconde de 1,8, ne peut être considérée comme ayant été protégée, puisque aussi bien elle a fini par mourir dans des accidents épileptiformes.

En tout cas, il semble bien résulter de ces expériences qu'il y a immunité; car, si *Almeida* et *Uruba*, qui d'ailleurs

avaient reçu de la crépitine chauffée en injection première, ont succombé à de fortes doses, d'autre part, *Panama*, *Diafoirus*, *Jamaïco* et *Cayenne* ont survécu.

Un autre groupe de chiens est constitué par des animaux ayant reçu une injection première de crépitine mélangée au sérum, lequel, comme on l'a vu, atténue l'effet de la toxine. C'est de l'immunisation mi-active, mi-passive.

NOMS.	DOSE 1.	DOSE 2.	INTERVALLE.	SURVIE EN JOURS.
Péruvia.	2,1	5,0	29	Survit.
Manguina.	2,3	4,3	58	0,3
Florida.	0,38	4,1	58	Survit.
Amazonio.	1,10	3,7	42	1,5

Enfin, deux autres chiens ont reçu en injection seconde de la crépitine chauffée, à des doses inférieures à la dose toxique (*Crépita* et *Patagonia*) et ils ont survécu.

Un autre groupe est formé par les chiens ayant reçu antérieurement du sang de chiens injectés (immunité passive). Ce sang était celui de chiens mourants, de sorte que l'expérience ne serait pas très concluante si elle était négative; car, selon toute apparence, dans le sang des animaux qui meurent d'intoxication chronique, il n'y a que fort peu d'antitoxine.

NUMÉROS.	NOMS.	COMBIEN DE JOURS entre l'injection de sérum et l'injection de crépitine ?	QUANTITÉ DE SÉRUM par kil. en grammes.	DOSE de CRÉPITINE en mil. par kil.	INTERVALLE entre L'INJECTION de sérum et l'injection de crépitine en jours.	SURVIE en JOURS.
82	*Banana**. .	24	57	5	8	12
83	*Goyaz*. . .	36	3,7	3,8	8	15
84	*Perroquet*. .	22	12,0	3,3	23	Survit.
85	*Cordillero*.	10	5,0	2,5	9	Survit.
86	*Bogota*. . .	24	23	0,5	7	Survit.

* A reçu non du sérum, mais du sang complet par transfusion directe.

NUMÉROS.	NOMS.	QUANTITÉ DE SÉRUM injecté en gr. par kil.	DOSE DE CRÉPITINE en mill. par kil.	DURÉE DE L'INTOXICATION chez le chien qui a fourni le sérum (en jours).	DOSE DE CRÉPITINE en milligr. par kil. chez le chien qui a fourni le sérum.	SURVIE EN JOURS.
87	*Macaqua*	20,0	7,2	33	1,9	8
88	*Funchal*.	(?)	5,2	11	18,0	6
89	*Acajou*.	6,5	4,9	37 + 40	1 + 0,17	7
90	*Cannibale*.	15,0	4,5	50*	11,8*	Mort.
91	*Pomo*	20,0	4,3	37*	22,8*	7
92	*Arequipa*.	11,6	4,15	92	2,4	Mort.
93	*Pedro*.	10,0	4,1	36	0,5	10
94	*Vincent*.	6,7	4,1	31* + 48	17* + 0,5	7
95	*La Paz*.	10,5	4,0	45	4,0	11
96	*Romulus*	7,5	4,0	33* + 35	3,5* + 1,8	Survie.
97	*Cacique*.	7,5	4,0	30 + 39	1,9 + 22*	Mort.
98	*Mattagrossa*.	5,5	4,0	45 + 29*	2,1 + 11,4*	1,5
99	*Papaga*.	1,3	3,6	11	3,3	30
100	*Boisbrûlé*.	6,0	3,4	59	2,3	Survie.
101	*Pelolas*	5,0	1.0	54	2,5	11
102	*Équatoria*.	13,0	3,6	29 + 35	2,1 + 5	Mort.
103	*Quilo*.	2,6	3,5	43*	4	Mort.

Enfin, dans un dernier groupe, nous avons les chiffres relatifs au mélange, fait *in vitro*, du sérum des animaux intoxiqués (et immunisés) avec une quantité connue de crépitine.

Si nous réunissons ces diverses expériences qui toutes ont un point commun, c'est qu'une première injection immunisante a été faite (immunité active ou passive), on a le tableau suivant :

NUMEROS.	NOMS.	CRÉPIT. EN MILLIGR. par kil. 2e inject.	SURVIE EN JOURS.	ACCIDENTS ANAPHYLACTIQUES.
87	*Macaqua*	7,2	8	Nuls
55	*Alméida*	6,0	3	Nuls
32	*Santos*	5,5	0,5	Très forts
88	*Funchal*	5,2	6	Assez forts
85	*Cordillero*	5,0	Survie	Nuls
82	*Banana*	5,0	12	Nuls
65	*Péruvia*	5,0	Survie	Très forts
89	*Acajou*	4,9	7	Nuls
50	*Uruba*	4,7	7	Faibles
53	*Panama*	4,5	Survie	Nuls
90	*Cannibale*	4,5	Mort	Nuls
91	*Pomo*	4,3	7	Nuls
64	*Manguina*	4,3	0,5	Très forts
69	*Florida*	4,1	Survie	Forts
92	*Arequipa*	4,1	Mort	Nuls
94	*Vincent*	4,1	7	Nuls
25	*Santa-Fé*	4,1	0,3	Très forts
93	*Pedro*	4,1	10	Nuls
97	*Cacique*	4,0	Mort	Nuls
98	*Mattagrossa*	4,0	0,3	Très forts
96	*Romulus*	4,0	Survie	Faibles
95	*La Paz*	4,0	11	Nuls
83	*Goyaz*	3,8	15	Faibles
68	*Amazonio*	3,7	1,5	Très forts
102	*Équatoria*	3,6	Mort	Faibles
99	*Papaga*	3,6	30	Très forts
9	*Bogota*	3,5 (?)	Survie	Nuls
100	*Boisbrûlé*	3,4	Survie	Nuls
83 4	*Diafoirus*	3,5	Survie	Faibles

NUMÉROS.	NOMS.	CRÉPITINE en MILLIGR. par kil.	SURVIE en JOURS.	ACCIDENTS ANAPHYLACTIQUES.
84	*Perroquet*	3,3	Survie.	Nuls.
57	*Estramadure*. . . .	3,2	Mort.	Forts.
85	*Cordillero*	3,1	Survie.	Nuls.
103	*Quito*.	2,6	Survie.	Nuls.
85	*Cordillero*	2,5	Survie.	Nuls.
60	*Cayenne*	2,4	Survie.	Assez forts.
37	*Jamaïco*	2,0	Survie.	Assez forts.
59	*Ananasa*.	1,8	3,5	Faibles.
64	*Manguina*	1,1	Survie.	Nuls.
35	*Magellana*	1,1	Survie.	Nuls.
101	*Pelotas*.	1,0	10	Nuls.
54	*Caraïbe*	1,0	Survie.	Forts.
52	*Madeira*	1,0	Survie.	Nuls.
49	*Cocotte*.	1,0	Survie.	Forts.
43	*Ferrol*	0,8	Survie.	Nuls.
66	*Crépita*.	0,75	Survie.	Nuls.
33	*Valparaisa*	0,72	7	Forts.
49	*Patagonia*	0,56	0,5	Très forts.
86	*Bogota*.	0,50	Survie.	Nuls.
35	*Magellana*	0,42	Survie.	Nuls.
53	*Panama*	0,28	Survie.	Très forts.
32	*Santos*	0,17	Survie.	Très forts.

Le fait de l'immunité n'est donc pas contestable, puisque nous avons comme ayant survécu :

Cordillero	5	Immunité active.
Péruvia	5	—
Panama.	4,5	—
Florida est morte au 92ᵉ jour après l'injection.	4,1	—
Diafoirus	3,4	—
Boisbrûlé	3,3	Immunité passive.
Perroquet	3,3	—

Nous pouvons donc conclure :

1° Qu'au-dessus de la dose de 0gr,005 il n'y a jamais eu d'immunité : par conséquent la dose toxique ne peut pas dépasser, chez les animaux immunisés, 5 fois la dose mortelle pour l'animal normal (il est d'ailleurs fort possible que par des expériences ultérieures on arrive à une immunité plus parfaite) ;

2° Que quelquefois les accidents anaphylactiques ont été

assez forts pour déterminer une mort rapide. L'anaphylaxie, par son intensité, a jeté un voile sur l'immunité.

Manguina est morte en quelques heures, comme *Santa-Fé* et *Patagonia; Amazonio* et *Mattagrossa* sont aussi morts très rapidement;

3° Que l'immunité active est plus efficace que l'immunité passive : *Cordillero*, *Péruvia*, *Panama*, *Florida* étaient protégés par l'immunité active;

4° Que la limite pour l'immunité passive est de 3,5 environ, alors qu'elle est de 5 pour l'immunité active;

5° Que la crépitine chauffée paraît moins bien protéger que la crépitine non chauffée (*Uruba*), mais que cependant elle exerce une action immunisante manifeste (*Ananasa* avec 0,0018 est morte au 35e jour seulement); *Cayenne* a survécu à 0,0024.

Mais le fait sur lequel il convient d'appeler l'attention, c'est *le conflit extraordinaire de ces deux processus antagonistes, l'immunité et l'anaphylaxie.*

L'anaphylaxie est parfois si intense qu'elle ne laisse pas le temps aux processus immunisants de défendre l'organisme. Tout de suite, *Santa-Fé*, *Santos*, *Manguina*, *Patagonia*, *Amazonio* ont été comme sidérés par l'anaphylaxie. D'autres, au contraire, malgré l'intensité de l'anaphylaxie, ont fini par en triompher, et très rapidement ils ont évolué vers la guérison, comme *Florida*, *Estramadure* et *Cocotte*.

VII

Anaphylaxie.

Chez les chiens, une injection seconde de crépitine produit des phénomènes éclatants d'anaphylaxie; mais l'étude en est d'une difficulté spéciale, d'abord parce que les effets sont masqués par le pouvoir antitoxique du sang, ensuite parce que la toxicité de la crépitine est si forte que la première injection doit être donnée à dose très faible si l'on veut conserver l'animal pour une seconde injection.

Lorsque l'anaphylaxie se produit, elle est parfois d'une netteté extrême. Je citerai seulement l'expérience suivante, qui est typique.

Amazonio, chien bull, à poil ras, très vigoureux, a reçu le 23 avril $0^{gr},00106$ de crépitine, additionnée d'un peu de sérum de chien. Il n'est nullement malade à la suite de l'injection. Pourtant son poids baisse un peu.

23 avril. . .	13,4 =	100
7 mai . . .	12,5 =	93
14 mai . . .	12,5 =	93
18 mai . . .	12,8 =	95
25 mai . . .	12,9 =	96
4 juin . . .	13,3 =	98

Le 4 juin, on lui injecte $0^{gr},0003$ (par kilogramme) de crépitine, puis on le détache. Il court, très joyeux, très gai. Mais soudain, une minute à peine après l'injection, il tombe par terre brusquement et ne peut plus se relever. La respiration est profonde, dyspnéique, anxieuse. La pupille est dilatée. L'œil est hagard; il ne paraît pas voir ce qui est autour de lui. Il est presque insensible aux excitations douloureuses. Alors on continue l'injection de crépitine de manière à lui donner en tout $0^{gr},0037$ par kilogramme. Il reste inerte, sur le flanc. Diarrhée sanglante avec contractions intestinales, ténesme rectal. Respirations profondes, asphyxiques. État misérable. Il est presque mourant. Il reste dans cet état pendant une heure, puis se remet un peu et peut marcher et se tenir debout. Pourtant, il meurt dans la nuit.

Ces symptômes de l'anaphylaxie par la crépitine sont *exactement* les mêmes que par l'actino-congestine ou la mytilo-congestine, et il serait impossible de les distinguer, même, je crois, à l'observateur le plus perspicace. Je n'ai donc pas à les décrire à nouveau, et je renvoie au tableau que j'en ai présenté à propos de l'actino-congestine. Il n'y a rien à changer. C'est le même profond anéantissement de toute l'innervation, soit motrice, soit psychique, soit surtout vaso-constrictive : c'est

la même congestion intense, hémorragique, de l'appareil intestinal, avec une diminution énorme de la pression artérielle.

Les tableaux suivants donnent les résultats des effets de l'anaphylaxie :

1° Quand les animaux ont reçu en première et en seconde injection de la crépitine non chauffée;

2° Quand la première injection a été de la crépitine chauffée.

Nous ne nous occupons pas actuellement des accidents ultérieurs de l'anaphylaxie, mais seulement des accidents primitifs. Nous verrons plus loin la relation qu'on peut établir entre les accidents primitifs et les accidents secondaires de l'anaphylaxie.

Dans les tableaux qui vont suivre, il ne sera question que des accidents aigus, primitifs. J'ai essayé de les classer en *très forts*, *forts*, *assez forts*, *faibles*, *très faibles*, *nuls*. On comprend que ce sont des groupements assez arbitraires; mais nous devons nous en contenter, faute de mieux.

A. La dose première et la dose seconde ont été de la crépitine non chauffée;

NOMS.	JOURS D'INTERVALLE.	ACCIDENTS ANAPHYLACTIQUES aigus.	DOSE 1 (en milligrammes de crépitine par kil.)	DOSE 2 (en milligrammes de crépitine par kil.)
Santa-Fé *	92	Très forts.	2,4	4,1
Manguina *	59	Très forts.	2,3	4,3
Diafoirus *	59	Très faibles.	0,5	3,4
Cocotte *	54	Assez forts.	2,5	1,0
Ferrol *	49	Nuls.	4,0	0,8
Florida	44	Forts.	0,38 (?)	4,1
Amazonio	42	Très forts.	1,0	3,7
Santos	37	Très forts.	1,0	0,17
Valparaiso	35	Faibles.	0,76	0,72
Jamaïco	34	Assez forts.	0,26	4,0
Péruvia	29	Forts.	0,1	5,0
Magellana	28	Nuls.	0,42	0,42
Cordillero	22	Nuls.	2,5	5,0

* Après hémorragie.

B. La dose première a été de la crépitine chauffée, la dose seconde, de la crépitine non chauffée.

NOMS.	JOURS D'INTERVALLE entre les deux injections.	ACCIDENTS ANAPHYLACTIQUES aigus.	DOSE PREMIÈRE de crépitine (en mill. par kil.).	DOSE SECONDE ds crépitine (en mill. par kil.).
*Estramadure** . . .	50	Forts	11,4	4,0
*Madeira**	37	Nuls	23	1,0
Cayenne	34	Forts	3,3	4,0
Ananasa	33	Assez forts	3,5	1,8
Almeida	31	Faibles	14	6,0
*Caraïbe***	30	Assez forts	14,8	1,0
Panama	29	Très forts	16,8	0,28
Uruba	28	Faibles	41,0	4,7

* Après hémorragie.
** Sur *Caraïbe* les accidents ont été des démangeaisons frénétiques.

C. La dose première a été de la crépitine non chauffée ; la dose seconde, de la crépitine chauffée.

NOMS.	JOURS D'INTERVALLE entre les deux injections.	ACCIDENTS ANAPHYLACTIQUES aigus.	DOSE PREMIÈRE de crépitine (en mill. par kil.).	DOSE SECONDE de crépitine (en mill. par kil.).
Patagonia	45	Assez forts	2,1	11,4
Crépita	30	Forts	1,9	2,0
Bogota	26	Nuls	0,5	29,0

D. Effets de la troisième injection.

NOMS.	PREMIER INTERVALLE en jours.	DEUXIÈME INTERVALLE en jours.	TOTAL EN JOURS.	ACCIDENTS.	DOSE de la 3e INJECTION.
Panama	29	48	77	Faibles	4,5
Santos	37	40	77	Très forts	5,5
Patagonia . . .	45	29	78	Très forts	0,56
Crépita	30	38	68	Nuls	0,75
Bogota	26	40	66	Nuls	3,5

Divers faits instructifs se dégagent de ces tableaux :

1° L'anaphylaxie se produit aussi bien de crépitine non chauffée à crépitine chauffée (*méta-crépitine*) que de crépitine chauffée à crépitine non chauffée, puisque, dans les trois séries, on a observé des accidents anaphylactiques forts;

2° Il semble que l'anaphylaxie ait un maximum de force très tardivement vers le 50e jour, peut-être plus tard encore. Dans le premier tableau, il faut éliminer en effet *Diafoirus*, qui avait reçu une dose première trop faible : et alors on voit pour *Manguina*, *Cocotte*, *Florida*, *Amazonio*, *Santos*, pour lesquels l'intervalle a été supérieur à 36 jours, que l'anaphylaxie était très forte, tandis qu'à des intervalles moindres, au-dessous de 36 jours, elle était faible et inconstante;

3° La quantité de crépitine injectée lors de l'injection seconde ne paraît avoir très grande importance pour déterminer l'explosion anaphylactique.

Santos a présenté des accidents intenses après injection de 0gr,00017 seulement; de même *Amazonio*, après injection de 0gr,0003. De même *Cocotte*, après injection de 0gr,00055. De même encore *Florida*, après injection de 0gr,00059.

D'autre part l'anaphylaxie est d'autant plus marquée, toutes conditions égales d'ailleurs, que la dose première injectée a été plus considérable. Mais cependant cette proportionnalité est loin d'être absolue, et il faut admettre des divergences individuelles dont on ne peut donner la raison d'être.

D'ailleurs les belles expériences de Rosenau et Anderson ont surabondamment prouvé combien des doses infinitésimales de substance — quel est le poids d'antigène actif que contient un cent millième de centimètre cube de sérum de cheval? — pouvaient faire éclater des anaphylaxies mortelles (chez le cobaye).

En tout cas, il ne faut pas que la première injection soit notablement inférieure à 0gr,0005 (car je ne suis pas absolu-

ment certain de la dose première de $0^{gr},00038$ que j'attribue à *Florida*). Selon toute apparence, il faut plus de 20 jours et plus de $0^{gr},0007$ par kilogramme pour déterminer une anaphylaxie forte.

VIII

Anaphylaxie « in vitro ».

J'arrive maintenant à une expérience qui me paraît de nature à éclairer le mécanisme de l'anaphylaxie.

Dans mon travail sur l'actino-congestine (*Annales de l'Institut Pasteur*, XXII, 478), après avoir indiqué que le sérum des animaux anaphylactisés est lui-même anaphylactisant, et très rapidement (dans un cas, au bout de deux heures, *Eustrate*), j'indiquais comme essentielle l'expérience qui consisterait à mélanger avec la toxine le sérum de l'animal anaphylactisé et à injecter ce mélange, afin de voir s'il déterminerait immédiatement l'anaphylaxie. Or, cette expérience, tentée sur un chien, *Actéon* (p. 479), n'avait pas réussi.

Avec la mytilo-congestine, elle m'avait donné des résultats un peu favorables. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, XXI, 518.) Un chien, *Apelle*, reçoit un mélange, fait *in vitro*, de mytilo-congestine et de sérum de chien anaphylactisé « Tout de suite assez malade, vomit à 0,6. A 2, il est très abattu, dans un état presque comateux. Après 4,5 on le détache, il titube, peut à peine se tenir sur ses pattes, a de la diarrhée, de la défécation, une respiration difficile. Le contraste est saisissant entre son état grave et l'état d'*Antisthène*, qui reçoit le même jour 6,5 de mytilo-congestine mélangée à du sérum normal, et n'est presque pas malade. »

Cette expérience, je l'ai reprise avec la crépitine, et elle a été dans quelques cas tout à fait décisive : je dois l'indiquer ici dans tous ses détails, car elle est fondamentale pour la pathogénie de l'anaphylaxie.

Une chienne toute jeune, *Patagonia*, de 3 mois 1/2 environ, reçoit le 6 avril $0^{gr},0022$ de crépitine par kilogramme. Elle pèse $5^{kgr},8$. Elle est assez malade le lendemain, et ne pèse plus que $4^{kgr},85$; le 14 avril, $5^{kgr},5$; le 24 avril, $6^{kgr},3$; le 30 avril, $6^{kgr},4$; le 4 mai, $6^{kgr},9$; le 14 mai, $7^{kgr},4$; le 21 mai, $7^{kgr},4$. Le 21 mai, on lui injecte $0^{gr},0114$ (par kilogramme) de crépitine chauffée, elle est alors immédiatement assez malade, a des vomissements et de la diarrhée. Quelques jours après, le 26 mai, elle présente une kérato-conjonctivite intense, dont cependant elle guérit sans aucune lésion cornéenne. Son poids ne baisse pas, elle garde de l'appétit et de la gaieté. P.: le 12 juin, $7^{kgr},4$; le 8 juin, $7^{kgr},3$; le 12 juin, $7^{kgr},5$; le 18 juin, 8 kilogrammes. Alors, le 18 juin au matin, on lui prend par l'artère fémorale 274 grammes de sang, à 10 h. 45 du matin. Le sang se coagule bien, et par décantation on en obtient à 3 heures 55 centimètres cubes de sérum, peu coloré relativement, et ne contenant qu'assez peu de globules. On mélange ces 55 centimètres cubes avec 40 centimètres cubes d'une solution de crépitine au millième dans de l'eau salée (7 grammes par litre de NaCl). Après avoir laissé les deux liquides en contact pendant 20 minutes environ, on injecte les 95 centimètres cubes à 3 h. 50 à *Mattagrossa*, chienne caniche mâtinée, de 10 kilogrammes. Après injection, faite assez rapidement, de 40 centimètres cubes du mélange, *Mattagrossa* paraît assez malade. Vomissements intenses. Diarrhée et ténesme rectal. On achève l'injection, et, quand les 95 centimètres cubes ont été injectés, on détache *Mattagrossa*. Elle ne peut se tenir debout, urine sous elle. Les pupilles sont dilatées, les yeux hagards. Cécité psychique absolue. Abolition presque complète des réflexes. Insensibilité profonde. Respiration dyspnéique, asphyxique. Cœur petit, misérable, extrêmement fréquent. Pouls presque aboli. En un mot, les accidents d'anaphylaxie ont été absolument caractéristiques, tels qu'on n'en peut observer que dans le cas les plus nets d'anaphylaxie

intense. Vers le soir, à 5 h. 30, il y a un peu d'amélioration; mais ténesme rectal intense, avec du sang dans les fèces, ce qui est le plus souvent un signe fatal. Le lendemain, *Mattagrossa* est très malade, peut à peine se traîner. Elle meurt dans la nuit du 19 au 20 juin.

Comparativement, un autre chien, *Kakatoa*, de 12^{kgr},4, reçoit le 18 juin, à 5 heures, 50 centimètres cubes de la même solution à 1 p. 1000 de crépitine additionnée de 65 centimètres cubes d'eau salée (à 7 p. 100 de NaCl). La dose de crépitine par kilogramme est la même, et la dilution est identique. Pourtant *Kakatoa*, comme c'est toujours le cas, d'ailleurs, après injection de doses analogues de crépitine, ne présente aucun phénomène morbide appréciable. Immédiatement après l'injection, il court, gambade joyeusement, avec autant de gaieté et de vivacité qu'avant l'injection. Impossible de le distinguer d'un animal normal.

Quant à *Patagonia*, qui avait perdu 274 grammes de sang le matin (soit 3,4 par kilogramme, ce qui est une hémorragie parfaitement compatible avec la survie), elle ne paraît pas du tout malade.

Alors, à 4 h. 20, on lui injecte 0^{gr},00050 par kilogramme de crépitine. Immédiatement, les phénomènes d'anaphylaxie font explosion. Diarrhée fétide, ténesme rectal. Respiration ralentie, dyspnéique, profonde, anxieuse. Œil hagard. Cécité psychique. Ne peut plus se tenir debout. Insensibilité absolue, etc.

Elle meurt dans la nuit du 18 au 19 juin.

Cette expérience est caractéristique. *Patagonia* était très fortement anaphylactisée, puisque la dose très faible de 0^{gr},00056 l'a tuée en quelques heures, et a provoqué une anaphylaxie suraiguë. Non seulement, elle était anaphylactisée, mais son sérum contenait la substance anaphylactisante, la toxogénine, puisque son sérum, mélangé à la toxine, a provoqué l'anaphylaxie aiguë chez *Mattagrossa*.

Qu'on le remarque bien, *Mattagrossa* a reçu en crépitine

$0^{gr},004$ par kilogramme, ce qui est absolument incapable de développer des accidents immédiats. — L'expérience comparative faite sur *Kakatoa* le démontre. — Le sérum de *Patagonia* était inoffensif, puisqu'elle était en excellente santé, et que d'autres très nombreuses expériences établissent clairement que jamais le sérum de ces chiens intoxiqués n'est toxique. Les deux liquides isolés, sérum avec toxogénine, et toxine au millième, sont inoffensifs, et cependant le mélange a développé des accidents foudroyants. *Donc, il y a par le fait de ce mélange production d'un poison, synthèse* in vitro *de la substance qui produit l'anaphylaxie.* Pour adopter la terminologie que j'ai proposée, la toxogénine du sérum de *Patagonia*, réagissant *in vitro* sur la crépito-toxine, développe la nouvelle toxine, l'*apotoxine*, qui est un poison foudroyant pour le système nerveux.

Il me paraît difficile d'adopter une autre interprétation. D'autres faits, sur lesquels je reviendrai, la confirment avec une grande force. Mais je veux rapporter encore une autre expérience qui parle dans le même sens, quoiqu'elle soit un peu moins nette.

Le 8 mai, *Léandre*, chien à poil ras de $7^{kgr},50$, reçoit $0^{gr},0033$ de crépitine. Quoiqu'il eût antérieurement (le 11 avril) reçu de l'actino-congestine, il n'est nullement anaphylactisé (car l'anaphylaxie est spécifique), et l'injection de la crépitine ne provoque aucun phénomène immédiat. Mais vers le 17 mai il est assez malade, ne mangeant pas, très amaigri. Le 19 mai, à 1 heure, il ne peut plus se tenir debout. $T = 26^{o},5$. Alors on le sacrifie par hémorragie. La coagulation se fait assez mal, et le 20 mai on ne peut recueillir que 22 centimètres cubes de sérum. Alors on mélange ces 22 centimètres cubes de sérum avec 85 centimètres cubes d'une solution de crépitine à 0,72 p. 1000 dans de l'eau salée, et on injecte le mélange à *Papaga*, chienne à long poil, genre Collie, de $17^{kgr},500$. *Papaga*, immédiatement après

l'injection, paraît très malade. Cœur petit, très faible. On ne peut plus sentir la pulsation cardiaque ni la pulsation fémorale. L'animal se laisse tomber, ne peut plus se tenir debout, reste insensible aux excitations douloureuses. L'œil est hagard. Mais tous ces accidents se dissipent assez vite, et le lendemain *Papaga* ne paraît pas malade. Pourtant elle s'affaiblit, reste tristement au fond de sa niche, ne mange pas. P. le 2 juin, 15 kilogrammes ; le 7 juin, 14 ^{kgr},4 ; le 16 juin, 13^{kgr},70, et elle meurt le 18 juin, pesant 13^{kgr},4, ayant perdu 25 p. 100 de son poids.

Ces accidents chroniques sont d'ailleurs sans grand intérêt, puisque la dose de crépitine était la dose mortelle. Pourtant, il convient de noter que *Papaga* a survécu 30 jours à la dose de 0^{gr},004, qui tue les chiens normaux en 10 jours. Le sérum de *Léandre* contenait donc manifestement : d'une part la *toxogénine*, puisque les accidents développés par le mélange ont été subits, d'autre part une *antitoxine*, puisque ce mélange a diminué, malgré l'anaphylaxie, la toxicité de la crépitine.

Le fait que le mélange du sérum des anaphylactisés avec la toxine provoque des accidents anaphylactiques immédiats, quand on l'injecte à un chien neuf, est trop important pour que je ne cite pas avec quelque détail encore les deux expériences suivantes, confirmatives.

Le 14 juin, *Caramba*, très jeune chien de 1 mois, qui a subi l'injection d'une dose énorme de crépitine, 0^{gr},018 par kilogramme, est mourant 11 jours après l'injection. Pendant qu'on essaye de lui prendre du sang par la carotide, il meurt subitement. On recueille le sang du cœur, et par lavage avec du sérum physiologique, à travers les vaisseaux, on obtient environ 90 centimètres cubes de liquide qu'on mélange avec 24 centimètres cubes d'une solution de crépitine dans l'eau salée à 7 grammes p. 1 000, et on injecte le tout à *Funchal*, caniche de 9^{kgr},2. Après l'injection, *Funchal* n'est pas malade ; mais il a des phénomènes assez nets de prurit. Il

éternue fréquemment, se gratte la tête avec les pattes, se mordille les flancs, et, une demi-heure après l'injection, vomit.

Or le prurit est un des phénomènes caractéristiques de l'anaphylaxie légère. Jamais la crépitine ne le provoque.

La quatrième expérience a été faite avec le sérum d'*Ananasa*. *Ananasa* avait reçu deux fois des injections de crépitine non chauffée d'abord, puis chauffée, lorsque, 35 jours après la seconde injection, elle fut prise soudain d'accidents épileptiformes. Alors je pris son sang et je déterminai la mort par hémorragie (23 juin). Le 24 juin, on prend 110 centimètres cubes de son sérum qu'on mélange pendant 20 minutes à 40° avec 60 centimètres cubes d'une solution de crépitine à 1 p. 1 000, et on injecte la totalité à *Romulus*, chien à long poil, gai et vigoureux, de 14^{kgr},8. Après l'injection, *Romulus* n'est pas très malade, mais il est triste, fatigué, se couche, se relève difficilement. Il est pris de démangeaisons assez fortes pour se frotter le museau avec les deux pattes à la fois. Comme il est affaibli, il ne se gratte que languissamment, mais assez pour que ce soit tout à fait caractéristique.

Une cinquième expérience a été faite aussi, qui a donné des résultats du même ordre. A *Péruvia*, qui a reçu deux injections, la première depuis 29 jours, la seconde depuis 35 jours, à 10 h. 35, on prend du sang le 30 juin. Elle pèse 13 kilogrammes, et on prend 501 grammes de sang, soit 3,8 p. 100 de son sang. Quoique cette hémorragie ne soit pas mortelle pour un animal normal, elle détermine chez *Péruvia*, assez malade d'ailleurs depuis la seconde injection, une faiblesse extrême, et la mort 2 heures après. Le sérum de *Péruvia* (142 grammes), peu coloré, par suite de la rétraction très parfaite du caillot, est injecté à 4 heures à une chienne de 11^{kgr},3, *Équatoria*, mélangé à 20 centimètres cubes d'une solution de crépitine à 2 p. 1 000 (soit 0^{gr},0035 par kilogramme). *Équatoria* n'est pas très malade ; pourtant

elle a de la diarrhée, un très grand affaiblissement général, des contractions abdominales avec ténesme rectal ; elle se couche, comme épuisée, avec une respiration abdominale difficile, anxieuse.

En résumé, voilà cinq expériences, dont deux sont d'une netteté parfaite (*Mattagrossa* et *Papaga*), qui prouvent que, par le mélange *in vitro* de la toxine avec le sang des animaux anaphylactisés, il se développe un poison nouveau, à effets immédiats, foudroyants, caractéristiques ; c'est le poison de l'anaphylaxie, l'*apotoxine.*

Toutefois nous ne connaissons pas encore toutes les conditions dans lesquelles ce poison apparaît dans le sang. En effet, à côté de ces quatre expériences positives, il en est d'autres négatives, qu'il faut indiquer ici. Nous les résumerons dans le tableau suivant qui donnera l'ensemble des effets produits par le mélange *in vitro* du sang anaphylactique et de la toxine.

Les cinq chiens, *Pomo*, *Pedro*, *La Paz*, *Cacique* et *Vincent*, qui ont reçu du sérum d'animaux non anaphylactisés, doivent être évidemment éliminés. Il est probable que l'absence d'anaphylaxie chez l'animal fournissant le sérum est due à ce que l'immunisation l'a emporté sur l'anaphylactisation. Les deux processus étant parallèles et antagonistes, c'est tantôt l'un, tantôt l'autre qui prédomine.

Le sérum d'animaux non anaphylactisés ne peut contenir évidemment de substance anaphylactique : il ne faut donc pas tenir compte de ces chiens.

Quatre autres chiens ayant fourni du sang, *Papaga*, *Funchal*, *Romulus*, *Équatoria*, n'ont pas été soumis à l'épreuve de l'anaphylaxie. On ne peut rien conclure, sinon que déjà au 11[e] jour il y a de la toxogénine dans le sang. *Papaga*, qui a eu des phénomènes extrêmement nets d'anaphylaxie, avait reçu du sérum de *Léandre*, injecté seulement 11 jours auparavant, et l'expérience a été positive.

Ce qu'il est plus difficile d'expliquer, c'est comment cinq

chiens très fortement anaphylactisés, *Manguina*, *Santos*, *Estramadure*, *Santa-Fé* et *Cocotte* n'ont pas donné de sérum anaphylactisant. *Pelotas* a reçu 5 centimètres cubes du sang de *Cocotte* avec 0gr,001 de crépitine, et n'a présenté aucun phénomène. Pourtant, *Cocotte* était bien anaphylactisée ; car, après injection de 0gr,0005, elle est tombée sur le flanc, insensible, sans réflexes, avec respiration dyspnéique, nys-

Effets anaphylactiques immédiats de la crépitine avec le sérum des animaux anaphylactisés[1].

NOMS.	DURÉE EN JOURS de l'anaphylaxie chez le chien fournissant le sérum.	LE CHIEN FOURNISSANT le sérum était-il anaphylactisé ?	EFFETS ANAPHYLACTIQUES immédiats.
Mattagrossa	74	Oui.	Très forts.
Papaga.	11	?	Forts.
Funchal	11	?	Faibles.
Romulus	68	?	Faibles.
Equatoria	64	?	Faibles.
Macaqua.	33	?	Nuls.
Cannibale	49	Oui.	Nuls.
Boisbrûlé.	59	Oui.	Nuls.
Pelotas.	54	Oui.	Nuls.
Acajou.	77	Oui.	Nuls.
Arequipa.	92	Oui.	Nuls.
Pomo.	37	Non.	Nuls.
Pedro	36	Non.	Nuls.
La Paz.	49	Non.	Nuls.
Cacique	71	Non.	Nuls.
Vincent	79	Non.	Nuls.

tagmus, etc. *Acajou* a reçu du sérum de *Santos*, anaphylactisé plus fortement encore que *Cocotte*, puisqu'il est mort en quelques heures après injection de crépitine (0gr,0055) et cependant *Acajou* n'a présenté aucun symptôme immédiat. *Boisbrûlé* a reçu du sérum de *Manguina*, qui a donné un exemple tout à fait éclatant d'anaphylaxie intense, et cependant *Boisbrûlé* n'a présenté aucun symptôme morbide

1. Pour le détail, voir le tableau de la page 160.

après injection du sérum de *Manguina*, mélangé à 0,0034 de crépitine. Enfin, quoique *Santa-Fé* ait donné un des exemples les plus nets d'anaphylaxie foudroyante, son sérum, injecté à *Arequipa*, avec 0^{gr},0041 de crépitine, n'a rien donné.

Nous sommes donc forcé d'admettre, encore que ce ne soit pas bien satisfaisant, que dans certains cas il y a diffusion de la toxogénine dans le sang, comme pour *Léandre* et *Patagonia*, et que, dans d'autres cas, comme pour *Manguina*, *Cocotte*, *Santa-Fé*, *Estramadure*, *Santos*, la toxogénine fixée dans les cellules (probablement les cellules nerveuses) n'avait pas diffusé dans le sang. Cela s'expliquerait peut-être en admettant que, dans les cas de très forte anaphylaxie, il y a un tel excès de toxogénine dans le cerveau qu'il en passe dans le sérum. Peut-être aussi, selon la date de l'intoxication, la toxogénine est-elle tantôt dans le cerveau uniquement, tantôt à la fois dans le cerveau et dans le sang. Il y a là de nouvelles expériences, bien intéressantes, à instituer.

Que la toxogénine soit dans le sérum, cela n'est pas douteux; toutes les expériences d'anaphylaxie passive parlent nettement dans ce sens : je l'ai prouvé en 1907 par l'expérience décisive faite sur *Diogène* (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1907), avec la mytilo-congestine, et Otto l'a confirmé par des expériences faites sur des cobayes. Que la toxogénine puisse *in vitro* réagir sur la toxine et produire l'apotoxine (poison qui provoque tous les phénomènes de l'anaphylaxie), ce n'est pas douteux non plus après les expériences relatées plus haut, faites sur *Mattagrossa* et sur *Papaga*. Mais il y a quelque chose de plus à tirer des expériences négatives que je viens de rapporter, c'est que, même chez les animaux fortement anaphylactisés, la réaction de leur sérum avec la toxine ne se fait pas *in vitro*. La seule hypothèse possible, c'est que leur sérum à ce moment ne contient pas assez de toxogénine pour qu'il y ait formation d'une quantité d'apotoxine suffisante. L'expérience négative prouve

donc qu'il peut y avoir beaucoup de toxogénine dans les cellules nerveuses encéphaliques et médullaires, alors qu'il n'y en a pas encore (ou qu'il n'y en a plus) dans le sang. Des expériences ultérieures pourront seules établir à quels moments et dans quelles conditions se fait la diffusion du poison toxogénique (intra-cérébral) dans le sérum.

L'hypothèse d'une *apotoxine* résultant du conflit de la toxogénine et de la toxine, n'est évidemment qu'une hypothèse. Mais je ne comprends pas pourquoi Friedemann, qui admet qu'il y a un poison anaphylactique, et qui propose même de l'appeler *anaphylaktischer Gift*, ne veut pas du mot *apotoxine*. (*Weitere Untersuch. über den Mechanismus der Anaphylaxie. Zeitsch. f. Immunitätsforschung*, 1909, II, 625.) Quand on aura pu d'une manière régulière préparer des animaux dont le sérum, mélangé à la toxine, ou à un autre sérum, fera éclater immédiatement des accidents anaphylactiques, alors il sera facile d'étudier la nature de ce poison ; et il importe assez peu qu'on l'appelle apotoxine ou *anaphylaktischer Gift*.

On peut se demander pourquoi, alors que l'anaphylaxie passive est si facile à observer, quand on a injecté du sérum anaphylactique à un animal, il est si difficile d'avoir avec le mélange *in vitro* des accidents anaphylactiques immédiats. On injecte 100 centimètres cubes de sérum anaphylactique à un chien et les accidents se développent immédiatement, si, 2 heures après, on lui injecte la toxine. Mais, quand on mélange *in vitro* ces 100 centimètres cubes de sérum anaphylactique avec la toxine, les accidents ne se développent immédiatement que dans certains cas relativement rares. Pourquoi cette différence ? Peut-être parce que la toxogénine du sérum anaphylactique va se fixer électivement dans les cellules nerveuses et que celles-ci sont alors, quand la toxine arrive, toutes prêtes à être empoisonnées par le conflit des deux substances. Mais ce sont là des vues un peu hypothétiques.

Ce qui est certain, c'est que le mélange, fait *in vitro*, de deux substances inoffensives se comporte, sinon toujours, au moins souvent, comme si, par une réaction chimique spéciale, il y avait formation d'un poison nouveau.

IX

Influence de l'hémorragie sur l'anaphylaxie. Injections de crépitine par la carotide. Effets de l'apotoxine.

Quand on fait l'injection par la veine saphène, le sang passe par le cœur droit, puis par les poumons. Une minime partie du poison va dans le cerveau, sans avoir subi l'action préalable du foie, des reins, des glandes et des autres tissus. Il est probable que dans tous ces tissus il se fixe, s'atténue peut-être, de sorte que la quantité qui finalement irrigue le cerveau est moindre que la totalité injectée ; car une partie du poison se transforme ou se fixe dans les glandes. J'ai pensé alors à faire l'injection directement dans le bout céphalique de l'artère carotide, et j'ai pu voir des effets presque foudroyants se déclarer.

A *Isaïe*, de 9^{kgr},700, vieux chien qui avait subi plusieurs fois des injections d'actino-congestine (n° 104) (ce qui nous avait paru n'anaphylactiser nullement contre la crépitine) on injecte avec la vitesse ordinaire 20 centimètres cubes d'une solution de crépitine à 2 p. 1 000, soit 0,0041 par kilogramme. Cette dose ne détermine aucun accident immédiat chez un chien normal, lorsqu'elle est injectée par la saphène tibiale, ou la veine fémorale, ou la veine jugulaire. Pourtant *Isaïe* est tout de suite très malade. Il vomit avec intensité; les vomissements sont violents et douloureux. Puis les pupilles se dilatent, l'œil devient hagard. Cécité psychique complète. Plus de réflexes patellaires, plus de sensibilité, impossibilité de se tenir debout. Ce qui domine la scène, c'est une respiration profonde, asphyxique, fréquente,

anxieuse, si bien que pendant près d'une demi-heure j'ai cru que la mort était imminente. Le cœur est faible. Une aiguille plantée dans le cœur indique qu'il n'y a pas de syncope, et même qu'il n'y a ni ralentissement, ni accélération cardiaques. *Isaïe* ne meurt pas immédiatement, et, 1 h. 1/2 après l'injection, il peut marcher et se tenir debout. Mais il a une diarrhée sanglante et il meurt dans la nuit, après avoir eu des hémorragies intestinales abondantes.

La même expérience a été faite avec un résultat identique sur *Joas* (n° 105) qui meurt dans la nuit, après avoir reçu 0gr,0052 de crépitine par le bout périphérique de la carotide. Le phénomène dominant a été, comme pour *Isaïe*, une dyspnée intense : respirations profondes, fréquentes, presque asphyxiques.

Toutefois *Joas* et *Isaïe* avaient été antérieurement intoxiqués par l'actino-congestine, de sorte qu'on peut supposer qu'il s'agit là d'une anaphylaxie non spécifique, l'injection première étant avec l'actino-congestine, l'injection seconde avec la crépitine.

En effet, sur un chien neuf n'ayant pas reçu de congestine, *Indiano* (n° 106), l'injection par la carotide de 0,0033 n'a pas produit d'accident.

L'expérience faite sur *Périchole* est plus démonstrative encore. Je lui ai injecté par le bout périphérique de la carotide 0gr,035 par kilogramme de crépitine, et, malgré cette énorme dose, les effets toxiques sont peu accentués. Elle peut marcher ; l'intelligence est intacte, et, à part un grand épuisement et une respiration un peu plus profonde et fréquente, elle ne présente guère de phénomènes d'intoxication.

Il faut donc conclure que, si *Isaïe* et *Joas* ont présenté des symptômes très graves après l'injection de crépitine par le bout périphérique de la carotide, c'est qu'ils avaient une anaphylaxie non spécifique, déterminée par l'injection antérieure d'actino-congestine, et il est fort possible que l'injection faite par la veine saphène eût donné les mêmes effets.

(Pourtant, comme on l'a vu plus haut, l'actino-congestine n'avait pas anaphylactisé *Tartuffe*, *Oronte*, *Léandre*, *Puron*, *Diafoirus*. Il est vrai que dans ce cas l'injection seconde n'avait pas été faite par la carotide.)

Même sur des chiens ayant reçu de la crépitine, l'injection du poison par le bout périphérique de la carotide ne détermine pas d'accident, s'ils sont immunisés au lieu d'être anaphylactisés.

On peut même rendre l'expérience plus démonstrative encore, en injectant la toxine (par la carotide) après une hémorragie.

Crépita, de 11^{kgr},8 injectée deux fois (la première fois depuis 69 jours, la seconde fois depuis 39 jours), subit une hémorragie de 393 grammes (3,4 p. 100). Elle n'est pas malade (ce qui prouve qu'elle est guérie). Alors on lui injecte 0^{gr},00076 par kilogramme de crépitine. Elle a une respiration un peu plus profonde qu'avant l'injection, mais c'est tout. Elle survit.

Magellana, de 17^{kgr},8, injectée antérieurement deux fois, subit une hémorragie de 440 grammes (soit 2,75 p. 100 de son poids). Alors, on lui injecte 0^{gr},0011 de crépitine. Nul phénomène, sinon une légère anhélation. Elle survit.

Ferrol, jeune chien de 11^{kgr},3, injecté une fois, il y a 46 jours, de la dose très forte de 0,004 de crépitine, subit une hémorragie de 340 grammes (soit 3,1 p. 100 de son poids). Il n'est nullement malade, ni même affaibli. 4 heures après, par le bout périphérique de le carotide, on lui retire 100 grammes de sang (ce qui fait une perte totale de 4 p. 100). Il n'est pas trop affaibli. On lui injecte alors 0,0008 de crépitine par le bout périphérique de la carotide Il n'a ni vomissement, ni vertige, ni dyspnée.

Il en a été de même pour *Cordillero* qui, après hémorragie de 3,2 p. 100 de son poids, a reçu 0,0031 de crépitine par la carotide et a survécu.

On peut donc faire des injections de la toxine par le bout

périphérique de la carotide sans déterminer d'accidents immédiats, quand l'animal n'est pas anaphylactisé, même après lui avoir fait subir une hémorragie.

Pourtant, s'il y a anaphylaxie, l'hémorragie d'une part, et, d'autre part, l'injection par le bout périphérique de la carotide, provoquent des accidents graves.

Estramadure ayant, il y a 49 jours, reçu de la crépitine chauffée, subit une hémorragie de 3,4 p. 100 de son poids (355 grammes pour 11 kilogrammes) et on lui injecte 0,0032 de crépitine par le bout périphérique de la carotide. Symptômes éclatants de forte anaphylaxie, qui se dissipent à peu près au bout d'une heure et demie.

Mais les accidents n'ont pas été beaucoup plus graves que si l'animal avait reçu, sans hémorragie, l'injection par la veine saphène tibiale, de sorte que je crois pouvoir conclure d'une manière générale que ni l'hémorragie, quand la perte de sang est inférieure à 3,5 p. 100 du poids de l'animal, ni l'injection par le bout périphérique de la carotide ne modifient sensiblement les effets de l'anaphylaxie. (Il y aurait lieu évidemment d'étudier les effets d'une hémorragie plus forte, au-dessus de 3,5 p. 100 du poids de l'animal.)

On remarquera que, s'il s'agit d'un chien neuf, l'hémorragie rend les effets de la toxine beaucoup plus graves, tandis qu'elle ne me semble pas rendre beaucoup plus graves ces phénomènes anaphylactiques.

Pour mieux rendre compte des effets toxiques du poison anaphylactique, je rapporterai une expérience, très nette, et méritant d'être indiquée ici, encore qu'elle n'ait pas été faite avec la crépitine, mais avec l'actino-congestine.

Pourceaugnac, chien de 16 kilogrammes, reçoit le 5 juin 0,039 par kilogramme d'actino-congestine jaune[1].

1. Je ne puis entrer ici dans le détail de cette actino-congestine jaune. Il s'agit d'une préparation nouvelle de la congestine qui m'a permis de séparer une actino-congestine (que j'appelle noire) insoluble dans 50 p. 100 d'alcool et une actino-congestine jaune, fluorescente, soluble dans 50 p. 100 d'alcool et insoluble dans 85 p. 100 d'alcool.

Un mois après, le 5 juillet, il est très bien portant ($P = 18^{kgr},3$). On lui fait le matin une hémorragie de 618 grammes de sang (soit 3,4 p. 100). Il n'est pas affaibli du tout. Alors, 4 heures après, à 2 h. 30, on lui injecte par le bout périphérique de la carotide la minime quantité de 0,0037 de congestine par kilogramme. Les accidents sont tellement graves que je le crois mort. Syncopes cardiaque et respiratoire avec convulsions toniques. Puis, au bout de 2 ou 3 minutes, la respiration reprend, très profonde, dyspnéique. Alors il est dans un état d'anesthésie complète. On ne peut mieux le comparer qu'à un chien anesthésié. Pourtant il y a des réflexes, mais la vie cérébrale est absolument arrêtée. Plus de conscience, plus de sensibilité. L'œil est hagard. Il n'y a plus aucun mouvement spontané. Diarrhée sanglante.

On injecte alors, toujours par le bout périphérique de la carotide, la dose énorme de 0,08 de congestine par kilogramme, *ce qui ne détermine aucun changement*, ni dans la respiration, ni dans l'état anesthésique. Les réflexes d'une part, et, d'autre part, le coma cérébral persistent sans altération.

Expérience très instructive, puisqu'elle nous montre dans l'anaphylaxie la hiérarchie des symptômes et qu'elle nous fait connaître en quoi consistent essentiellement les effets de l'apotoxine (*anaphylactisches Gift*). Elle agit sur les éléments nerveux; mais la dose qui tue chacun de ces éléments nerveux est différente.

On doit admettre qu'il y a pour les cellules nerveuses une sorte de hiérarchie dans la vulnérabilité aux poisons. Elles sont intoxiquées les unes après les autres, et il y a pour les atteindre des doses différentes d'une seule et même substance.

L'étude minutieuse de l'action des anesthésiques permet de faire cette dissociation (voy. ANESTHÉSIQUES du *Dict. de physiologie*, I, 425). C'est d'abord le cerveau qui est atteint,

puis la moelle, puis les centres respiratoires, puis le cœur. En supposant, schématiquement, que la dose toxique pour le cerveau soit de 1 ; la dose toxique pour la moelle sera de 2 ; pour la respiration, de 3 ; et pour le cœur, de 4. De sorte qu'on pourra, suivant les doses, avoir (1) une anesthésie légère (c'est-à-dire avec réflexes conservés et inconscience) ; (2) une anesthésie profonde (abolition des réflexes) ; (3) une syncope respiratoire ; (4) un arrêt du cœur. La mort ne surviendra qu'à la dose 3, et encore pourra-t-on maintenir la vie en faisant la respiration artificielle.

C'est sans doute à peu près ainsi qu'agit le poison de l'anaphylaxie, cette substance hypothétique, que j'ai appelée *apotoxine*, résultant de la combinaison d'une toxogénine avec l'antigène.

A dose très faible, elle agit en provoquant du prurit ; mais à dose plus forte elle paralyse les fonctions psychiques et motrices. La motilité volontaire et la sensibilité sont abolies. Cécité psychique, coma et conservation des réflexes. On peut donc tout à fait comparer son effet à celui d'un anesthésique, à cela près qu'il y a par l'apotoxine, en même temps que les paralysies et dépressions nerveuses, un certain degré d'excitation bulbaire qui retentit sur la respiration et le cœur. L'excitation très forte du cerveau précède sa paralysie : elle est parfois assez forte pour amener la mort.

Si les cobayes, dans l'expérience classique de Théobald Smith, meurent par l'effet de toutes petites doses de sérum, je ne vois pas d'autre explication possible qu'une excitation cérébrale inhibitoire. Le cerveau intoxiqué et excité actionne les centres de la respiration et du cœur, et la mort survient par l'arrêt du cœur, puisque la respiration artificielle est impuissante à conserver la vie de l'animal (3). (Il faudrait d'ailleurs analyser avec plus de précision qu'on ne l'a fait la cause *immédiate* de la mort.)

Mais l'apotoxine a un autre effet, effet qui manque dans l'intoxication anesthésique ; elle agit sur les centres vaso-

moteurs, provoque des hémorragies intestinales et un abaissement énorme de la pression artérielle, comme on ne le voit guère avec d'autres poisons, à un semblable degré. Je l'avais vu en 1902 dès le début de mes études sur l'anaphylaxie. Arthus, Biedl et Kraus l'ont vérifié très nettement depuis.

Cette grande analogie entre les anesthésiques et l'apotoxine de l'anaphylaxie permet de très bien comprendre l'ingénieuse expérience de Besredka et Roux. Ils anesthésient un cobaye anaphylactisé et ne peuvent plus alors provoquer les accidents anaphylactiques. C'est que les deux poisons portent sur les mêmes éléments cellulaires, et que les centres nerveux, intoxiqués par l'anesthésique, ne peuvent plus réagir à l'apotoxine, de sorte que les phénomènes spéciaux à ce poison (congestion intestinale et abaissement de la pression) font défaut, et que le décours de l'intoxication demeure celui d'une intoxication anesthésique, puisque les anesthésiques s'étaient déjà fixés sur la cellule nerveuse.

L'action intense d'un poison cérébral sur les vaso-moteurs n'est d'ailleurs pas un fait extraordinaire. Brown-Séquard a jadis montré que les traumatismes cérébraux produisent presque constamment des hémorragies dans le péritoine et dans la plèvre.

Aussi pouvons-nous définir par ses effets l'apotoxine : *un poison qui paralyse le système nerveux central, et spécialement les fonctions vaso-motrices du système nerveux central.*

Il est probable en outre, vu la rapidité avec laquelle disparaissent les phénomènes anaphylactiques, que ce poison est rapidement détruit. On comprendra mieux ce que je veux dire en analysant les phénomènes de l'anaphylaxie *chroniques*.

X

Des accidents de l'anaphylaxie chronique.

Il faut, dans l'anaphylaxie, distinguer ce qui a été trop souvent confondu ; l'anaphylaxie *primitive* (aiguë) et l'anaphylaxie *secondaire* (chronique).

C'est surtout l'anaphylaxie primitive qui a été étudiée, et cela se conçoit ; car les effets en sont éclatans et d'observation relativement facile. Mais, parce qu'il y a eu des effets immédiats foudroyants, ce n'est pas une raison pour qu'il n'y ait pas d'effets chroniques.

En principe, les accidents d'anaphylaxie se dissipent très vite, mais dans certains cas, notamment avec la crépito-congestine et l'actino-congestine, après que se sont dissipés les accidents aigus, des accidents chroniques surviennent.

Ils sont de deux ordres, encore que la distinction soit souvent impossible à faire.

Au moment de l'anaphylaxie aiguë, il y a des hémorragies gastro-intestinales, intestinales surtout, et tout l'intestin est rempli de sang. Cette hémorragie profuse laisse dans l'intestin une quantité de sang considérable qui se résorbe plus ou moins vite, mais dont la résorption est accompagnée d'accidents sérieux, une sorte d'infection hématique générale, plutôt humorale que microbienne. Tous les tissus sont colorés en jaune, ainsi que cela se voit dans certains ictères hémorragiques. L'inappétence persiste et les aliments ne sont pas digérés. Bref la muqueuse intestinale pendant longtemps ne récupère plus sa fonction. Autrement dit la mort par l'anaphylaxie chronique est due au moins en grande partie à une *complication* de l'anaphylaxie aiguë, à savoir l'hémorragie intestinale dont l'intensité règle la marche de l'anaphylaxie chronique.

Par conséquent le choc anaphylactique, encore qu'il se

dissipe vite pour ce qui est du coma, de la paraplégie et de la dyspnée, détermine une lésion (hémorragie intestinale) qui disparaît lentement et crée un état morbide prolongé.

Outre cette lésion intestinale persistante qui résulte du choc anaphylactique, il y a, très probablement, à la suite de l'injection seconde, des lésions cérébrales et médullaires sérieuses qui ne se réparent pas sans peine.

Aussi, en général, peut-on diviser la symptomatologie de l'anaphylaxie (chez le chien) en trois périodes :

1° Accidents nerveux, extrêmement graves, suraigus, qui ne se terminent presque jamais par la mort, et qui durent de 5 minutes à une heure environ, termes extrêmes ;

2° Amélioration (survenant presque subitement) de quelques heures ;

3° Tantôt l'animal revient à la vie et guérit ; tantôt, après l'amélioration de la seconde période, il retombe très affaibli et meurt en 6 ou 48 heures, termes extrêmes, avec les mêmes symptômes que dans l'intoxication primitive par une dose forte.

L'apotoxine est un poison dont les effets sont foudroyants, mais fugaces ; foudroyants, parce que c'est dans l'intimité de la cellule nerveuse que se fait la combinaison toxique ; fugaces, parce que les quantités en sont extrêmement faibles sans doute, et qu'il y a tendance à la guérison. Mais il est très légitime d'admettre que, si la lésion biologique foudroyante de la cellule nerveuse a été trop profonde, quoiqu'il y ait toujours tendance à la guérison, la cellule nerveuse, après cet effort pour la reconstitution de son chimisme normal, meurt définitivement.

De fait, quand l'organisme a fabriqué à la fois la substance immunisante et la toxogénine, après une injection seconde, c'est tantôt l'effet d'immunisation, tantôt l'effet d'anaphylaxie qui prédomine.

XI

Conclusions[1].

La toxine de l'*Hura crepitans*, ou crépitine, est donc un poison dont les effets sont extrêmement lents. Elle agit sur le système nerveux qui préside aux sécrétions et à l'innervation vaso-motrice de l'intestin et de l'estomac, et par suite elle trouble profondément les fonctions de nutrition.

Les doses qui sont immédiatement mortelles (c'est-à-dire mortelles en quelques minutes) sont peut-être mille fois plus fortes que les doses mortelles à longue échéance, ce qui signifie que le centre respiratoire et les ganglions du cœur ne sont pas très sensibles à l'action du poison.

Mélangée avec le sang normal, la crépitine est atténuée. Alors qu'une dose de 0,0012 est toxique ; il faut une dose de 0,003 pour déterminer les mêmes effets toxiques quand on la mélange à du sérum.

Donc, le poison mélangé avec du sérum est atténué.

De même l'animal hémorragié est plus sensible à l'action toxique que l'animal normal.

Il faut par conséquent envisager le sang comme un appareil de défense de l'organisme, non seulement par les propriétés antitoxiques qu'il développe dans la cours d'une intoxication chronique, mais encore immédiatement par la neutralisation plus ou moins complète des éléments toxiques. Est-ce par ses lipoïdes? Est-ce par des ferments spéciaux? Est-ce par son oxygène? On ne saurait le déterminer encore avec précision. Mais un fait reste acquis, c'est qu'il agit comme antitoxique sur l'animal normal et que par conséquent son rôle est considérable dans la défense contre l'intoxication (par la crépitine).

1. Il va sans dire que ces conclusions ne sont nullement un résumé des expériences ci-dessus relatées. Elles ne portent que sur certains points de ce travail. Elles ne dispenseront donc nullement de lire le mémoire même.

Il est impossible d'expliquer autrement que par un pouvoir préservateur du sang le fait que les animaux hémorragiés sont beaucoup plus sensibles à l'action de la crépitine que les animaux normaux.

Les animaux très jeunes (chiens) présentent une immunité relative, et d'autant plus notable qu'ils sont plus jeunes (chez les chiens nouveau-nés, de 0,006 au lieu de 0,0012). (Est-ce parce que leur système nerveux est moins développé ?)

La crépitine se comporte comme un antigène ; c'est-à-dire qu'injectée dans le sang elle développe un état d'immunité relative, mais cette immunité ne m'a pas paru très forte, et la dose mortelle, au moins pendant les 3 premiers mois de l'immunité, n'est jamais plus de 4 à 5 fois plus forte chez l'animal immunisé que chez l'animal normal.

L'anaphylaxie existe avec l'immunité. Elle est spécifique, en ce sens qu'il faut une première dose de crépitine pour qu'une seconde dose entraîne des accidents anaphylactiques ; mais cette spécificité n'est pas absolue.

Le mélange du sang d'un animal anaphylactisé avec la toxine provoque quelquefois chez un animal neuf des accidents anaphylactiques immédiats ; ce qui semble bien démontrer que l'anaphylaxie est due à un poison résultant d'une combinaison chimique entre la toxine même et une substance inoffensive en soi (toxogénine) qui se trouve dans le sang des animaux anaphylactisés.

Si l'expérience ne réussit que rarement, c'est que le plus souvent la toxogénine est peu abondante dans le sang. Il est probable qu'elle n'apparaît dans le sang que lorsqu'il y en a un grand excès dans les cellules cérébrales ; car, selon toute vraisemblance, la toxine injectée dans le sang se fixe dans le cerveau pour en disparaître lentement et se transformer lentement en toxogénine.

C'est une *endotoxine*, fixée dans les cellules, spécialement les cellules nerveuses, qui se transforme brusquement en

apotoxine extrêmement toxique, au moment où la toxine entre au contact des cellules cérébrales.

Il me paraît très probable qu'en étudiant dans leur ensemble les diverses anaphylaxies produites par diverses substances, on constaterait la grande analogie (sinon l'identité) des accidents anaphylactiques de toutes les anaphylaxies, de sorte qu'il est permis de croire à la grande analogie (sinon à l'identité) des diverses apotoxines, poisons de l'anaphylaxie. On arriverait alors à une conclusion très simple. Un seul et même poison, l'apotoxine, produit toutes les multiples anaphylaxies.

VIII

LE VOL DES OISEAUX ET LES AÉROPLANES

[Par M. **Charles Richet**[1].

Après avoir entendu les deux plus grands orateurs de notre temps[2], voici qu'il vous faut écouter un simple professeur de physiologie.

Cela est grave pour vous, et surtout pour moi. Cependant je m'armerai de courage, et je vais, en physiologiste, vous exposer quelques vérités élémentaires sur le vol des oiseaux. Même j'aurai la prétention de faire comprendre à ce nombreux auditoire quelques vérités mathématiques très simples. C'est pourquoi, après la charmante et admirable éloquence que vous venez d'entendre, je vous prie de m'excuser pour les paroles très sévères, très austères, très physiologiques, que je vais prononcer devant vous.

Austères et scientifiques, soit; mais bien actuelles aussi. Les temps sont changés. Personne ne doute aujourd'hui que l'homme ne soit capable d'imiter les oiseaux et de franchir les espaces en s'élançant à des hauteurs considérables. Cela

1. *Conférence faite dans le grand amphithéâtre de la Sorbonne le 13 novembre 1910 à l'ouverture des cours des Associations philotechniques.*

2. P. Deschanel et R. Poincaré.

est devenu aujourd'hui une vérité absolument banale, élémentaire à ce point que les tout petits enfants ne l'ignorent plus. Ils sont plus avancés à trois ou quatre ans que ne l'ont été les plus grands savants de tout le XIXe siècle. On leur parle d'aéroplanes ; on leur donne, dès leur plus jeune âge, d'ingénieux jouets qui représentent des aviateurs montant des machines volantes. En un mot, il a suffi de deux ou trois ans pour que cette notion du vol humain soit devenue une notion populaire, et il nous semble même impossible de croire qu'il n'en a pas toujours été ainsi.

Mais il n'en pas été toujours ainsi! Faites un retour sur vous-mêmes, c'est-à-dire un peu de psychologie — et la psychologie n'est pas très loin de la physiologie — et essayez de vous rappeler ce que vous pensiez, non pas il y a dix ans, mais il y a cinq ans, de l'avenir des machines volantes.

Il y a cinq ans — et je vous assure que j'en sais quelque chose — tous ceux qui croyaient à l'avenir de l'aviation étaient considérés comme des chiméristes, comme des inventeurs, comme des utopistes, comme des fous n'ayant *pas la notion de ce qui est pratique;* phrase inexorable et terrifiante avec laquelle on paralyse tous les progrès. Aussi, lorsque, sur les conseils de mon illustre maître Marey, je lançai, avec mon ami V. Tatin, en 1891, un premier aéroplane au Cap de la Hève, le journal *Le Petit Havrais,* qui racontait cette expérience, disait-il : « Il est arrivé ce qui doit arriver toujours : la machine s'est brisée. Gageons cependant qu'il y aura encore des gens pour croire à la possibilité des machines volantes. »

Je dois dire, pour excuser *Le Petit Havrais,* qu'il y a un an il rappelait avec orgueil que la ville du Havre avait été témoin des premières expériences d'aviation ! ! !

Les temps ont donc bien changé, mais personne ne se peut en rendre compte. Non seulement on ne peut plus se souvenir des objections faites autrefois ; mais — ce qui est

vraiment bien curieux — il est impossible de trouver aujourd'hui un seul individu qui ait, jadis, osé douter de la possibilité de l'aéroplane. Tous ceux à qui on parle d'aviation disent : « Mais certainement, j'avais toujours prévu qu'il y aurait des machines volantes. Les oiseaux volent ; l'homme doit voler également. Moi, j'ai toujours dit que des machines pourraient voler. »

Eh bien ! non ! cent fois non ! mille fois non ! jadis — je veux dire il y a cinq ans — personne, *personne* ne croyait à l'aviation. On est d'ailleurs de parfaite bonne foi quand on ne reconnaît pas qu'autrefois on était sceptique, on ne sait plus rien de son état d'esprit ancien ; et on est tout aussi impuissant à se remémorer le passé qu'à deviner l'avenir.

Cet exemple comporte une grande leçon ! c'est qu'il ne faut pas avoir peur des idées nouvelles, ni se laisser écraser par des objections qui paraissent très sérieuses, alors qu'en réalité elles n'ont d'autre base que la routine.

Je me souviens des sourires railleurs qui m'accueillaient lorsque je déclarais que les oiseaux ne se soutiennent pas dans les airs par un procédé surnaturel, que le procédé doit être assez simple, puisque d'autres êtres que les oiseaux volent également bien, et que même il n'y a pas dans le règne animal un seul groupe d'êtres qui ne soit capable de vol. Parmi les mammifères, la chauve-souris donne un vol très remarquable ; parmi les reptiles, il y eut jadis le ptérodactyle qui, sans doute, volait très bien ; certains poissons peuvent fournir des vols de 400 à 600 mètres ; enfin, parmi les insectes, il y a des volateurs excellents, capables de vols extrêmement rapides. Alors, en physiologiste, j'avais bien, avec mon maître Marey, le droit de conclure que, puisque tous les êtres animés sont capables de vol, l'homme doit pouvoir les imiter.

Oui, répondait-on, voilà des animaux qui volent, mais ils sont tous de petite taille ; un animal de grande taille ne

pourra jamais se soutenir dans les airs; et cette objection avait les apparences de la vérité, puisque les plus gros volateurs de la Nature pèsent seulement 12 kilogrammes. Donc, ajoutait-on, puisque aucun oiseau ne dépasse 12 kilogrammes (l'albatros, le plus grand de tous), jamais l'homme ne pourra voler.

Cependant, aujourd'hui les faits sont là pour prouver que des machines de 900 kilogrammes peuvent se soutenir dans les airs, et les physiologistes ont le droit de tirer quelque orgueil de leurs conjectures; car ce sont eux qui ont ouvert la voie aux aviateurs.

Pour bien comprendre le mécanisme de l'aviation humaine, il faut connaître le mécanisme du vol de l'oiseau. Ce n'est pas que nous devions imiter servilement les animaux volateurs, pas plus que nos bateaux à hélice n'imitent les poissons, pas plus que la locomotive n'imite les quadrupèdes ; mais il est certaines lois physiques qu'il importe de savoir pour se rendre compte des moyens mécaniques avec lesquels ce projectile admirable, qui est l'oiseau, peut s'élancer dans les airs, s'y soutenir, et franchir de grandes distances avec une rapidité merveilleuse.

Ce sont ces lois que je vais essayer de vous exposer et ici interviendront des notions mathématiques rudimentaires, sur lesquelles j'appelle toute votre attention.

La force qui permet à l'oiseau de se soutenir, de même qu'elle permet à l'aéroplane de s'élever et de se mouvoir dans l'espace, c'est l'air. Il semble, au premier abord, que l'air soit un fluide presque impondérable, dépourvu de toute résistance. Mais ce serait une énorme erreur : l'air est très résistant. Lucrèce le savait déjà. Déjà, dans son admirable langage, il explique la puissance irrésistible de l'air, constituée par ces molécules matérielles qui étaient la base de sa physique, et il montre que la force du vent est prodigieuse, puisque les ouragans peuvent déraciner des arbres, renverser des montagnes, détruire des villages entiers.

C'est cette force de l'air qui soutient l'oiseau et l'aéroplane : c'est cette force qu'il faut calculer.

Un objet tombe si son poids est plus grand que la résistance de l'air, et il ne tombe pas si son poids est moindre que la résistance de l'air.

Or la résistance de l'air est proportionnelle à la surface sur laquelle elle s'exerce. Si nous avons une surface d'un mètre carré, la résistance sera de 1 ; s'il y a deux mètres, elle sera de 2 ; s'il y en a trois, elle sera de 3, etc.

Mais elle est aussi proportionnelle à la vitesse avec laquelle se meut l'objet. Si cette vitesse est de 1 mètre par seconde, la résistance sera de 1 ; si la vitesse est de 2 mètres. la résistance sera de 4 : si la vitesse est de 3 mètres, la résistance sera de 9, et elle sera de 16 si la vitesse est de 4 mètres. Bref, la résistance est, comme l'on dit en mathématiques, *fonction du carré de la vitesse*, c'est-à-dire qu'elle augmente beaucoup plus rapidement que la vitesse, à tel point qu'on peut concevoir un moment où la vitesse, si elle continue à augmenter, finira par devenir tellement grande que la résistance de l'air, laquelle croît beaucoup plus vite, deviendra insurmontable. C'est ce qui explique la violence des ouragans auxquels rien ne peut résister.

Cette progression de la résistance avec le carré de la vitesse nous explique pourquoi nous ne pouvons espérer réaliser en aviation les vitesses prodigieuses auxquelles on rêve quelquefois. En effet, la résistance de l'air s'accroît très vite, et la limite sera très vite atteinte.

Quelle sera, dans le milieu aérien, la fonction de l'oiseau ? Tout simplement de profiter de la résistance aérienne. Et alors il a besoin d'acquérir une certaine vitesse, afin que ce milieu fluide devienne un milieu résistant, aussi résistant que cette table sur laquelle je m'appuie. Si la vitesse de l'air augmente, l'air devient aussi dur que le marbre.

Il suffit donc d'imaginer un projectile ayant une grande vitesse pour comprendre qu'il s'appuie solidement sur l'air

qui l'entoure; car cet air, à cause de la vitesse, acquerra une résistance énorme. Un aviateur en mouvement dans l'espace se trouve, si sa vitesse est suffisante, aussi solidement soutenu, aussi bien équilibré, que s'il s'appuyait sur le sol.

Soit un oiseau se mouvant rapidement et facilement, si l'on place un filet dans lequel il vient se heurter, la vitesse étant subitement supprimée, l'animal tombe à terre.

En observant comment l'oiseau prend son essor, on voit tout de suite qu'il ne peut s'envoler que s'il a acquis de la vitesse.

L'oiseau qui veut s'envoler commence par courir sur le sol. Les gros oiseaux un peu lourds, comme le faisan notamment, courent pendant quelques instants par terre, puis s'envolent contre le vent. (En effet, quand nous parlons de vitesse, il est toujours bien entendu que c'est une vitesse relative. La vitesse n'est jamais que la différence d'écartement de deux objets, dans l'espace, pendant l'unité de temps. Si le vent a une certaine vitesse et que l'objet, ou l'oiseau, soit immobile dans le vent, il a absolument la même résistance que si l'objet, ou l'oiseau, était mobile dans l'air calme.)

C'est pourquoi les grands oiseaux planeurs ont de la peine à prendre leur essor dans les endroits plats où il n'y a pas de vent; car alors ils sont obligés de courir pendant longtemps avant de prendre leur vol. C'est ce que font d'ailleurs les aviateurs qui courent sur la piste avec leurs appareils avant de s'élever. Ils ont besoin d'acquérir une vitesse qui leur assure cette résistance de l'air sans laquelle ils ne peuvent rien.

Dans les régions qu'ils habitent on voit rarement les aigles et les condors se poser dans les plaines et dans les fonds; ils préfèrent se placer au bord des précipices, sur le flanc des montagnes, afin de pouvoir descendre rapidement, comme par une chute. Car, dans cette chute même, ils acquièrent assez de vitesse pour enfin trouver une

suffisante résistance dans l'air et donner libre cours à leur vol.

Pour analyser avec quelque détail la manière dont volent les oiseaux, il faut essayer d'établir un classement entre eux. (Je ne parlerai pas des insectes dont le vol est assez compliqué, et d'ailleurs tout différent.)

D'après leur vol, les oiseaux peuvent se diviser en deux groupes : les oiseaux *rameurs*, et les oiseaux *planeurs*.

Les oiseaux rameurs sont ceux qui, comme le pigeon, battent des ailes et se transportent dans l'espace grâce à ce déplacement des ailes.

Les oiseaux planeurs, beaucoup plus rares dans nos climats, sont ceux qui, sans faire un seul mouvement, se maintiennent à une certaine hauteur. Ce sont généralement des rapaces et des oiseaux de grande taille.

Il y a enfin un groupe *intermédiaire* comprenant des oiseaux qui sont tantôt rameurs, tantôt planeurs ; par exemple, les mouettes, les hirondelles, qui rament quand l'air est calme, mais planent dès que le vent s'élève.

Voyons d'abord le vol des oiseaux rameurs.

L'oiseau rameur est à la fois *un appareil à hélice et un aéroplane*.

C'est un appareil à hélice par les extrémités de ses ailes qui décrivent un véritable mouvement hélicoïdal. Les ailes peuvent être regardées comme deux hélices terminales de droite et de gauche qui entraînent l'oiseau en avant.

Mais l'oiseau est aussi un aéroplane par toute la surface de ses ailes qui lui permettent de se maintenir dans les airs.

Cet appareil admirable, hélice aéroplane, est à la fois résistant et souple ; résistant en ce sens qu'il est très solide, ne se brise jamais, et assure à l'oiseau une stabilité incomparable ; souple en ce sens que, par les interstices des plumes, l'air peut passer sans rien rompre ; souple encore parce que les extrémités des ailes peuvent se courber légèrement et plier sous l'effort du vent.

Et en même temps, chaque fois que l'oiseau bat des ailes, il respire. Comme si la Nature avait voulu réaliser une économie d'efforts, il suffit à l'oiseau de faire un battement d'ailes, pour aussitôt introduire de l'oxygène dans ses poumons : ce qui lui permet de ne pas fournir un nouveau travail (le travail respiratoire). L'oiseau n'a donc pas à faire ces deux choses l'une après l'autre, respiration et battement d'ailes. Le même mouvement suffit aux deux fonctions. Économie merveilleuse de dépense énergétique.

La vitesse des oiseaux rameurs n'est pas aussi considérable que parfois on ne l'imagine. Les hirondelles, ces merveilleux volateurs, font 80 kilomètres à l'heure, et les pigeons voyageurs ne dépassent guère 70 à 75 kilomètres.

Vous savez qu'en ces temps derniers des aéroplanes ont fait — pendant peu de temps il est vrai, — 130 kilomètres à l'heure, et cette vitesse n'a rien d'excessif, si l'on songe que, somme toute, notre oiseau mécanique dispose de bien plus de force, par rapport à son poids, qu'une hirondelle. D'ailleurs certains trains express atteignent cette allure. Il est même des trains électriques qui ont réalisé 180 kilomètres à l'heure. Néanmoins, on peut difficilement supposer — tout en se montrant très prudent dans les négations relatives à l'avenir, — que les aéroplanes puissent jamais beaucoup dépasser 180 kilomètres à l'heure, précisément à cause de la résistance de l'air : car la résistance de l'air croît beaucoup plus que la vitesse, et implique, non seulement la résistance à la chute (qui est favorable), mais encore la résistance à l'avancement (qui est contraire).

Les oiseaux planeurs sont très intéressants à étudier, et pendant longtemps, ils ont été un objet de curiosité non satisfaite. Comment comprendre, en effet, qu'un être beaucoup plus lourd que l'air puisse se soutenir sans faire un seul mouvement?

Dans certaines villes de l'Amérique du Sud, à Manaos, sur l'Amazone, les vautours urubus font le service de la

voirie et enlèvent toutes les immondices. Ce service est à la fois très économique et peu compliqué : cinq ou six cents vautours débarrassent le matin, en une heure et demie ou deux heures au plus, les rues de tous les détritus qu'elles contiennent ; puis, leur repas terminé, ils vont planer au-dessus de la ville à trois ou quatre cents mètres de hauteur. Et ils planent sans faire un seul battement d'ailes, décrivant seulement de longs orbes, majestueux et lents, pendant lesquels — ce n'est pas douteux — ils se reposent. Cette immobilité n'exige d'eux aucun travail : ils séjournent, à demi endormis, toute la journée dans l'air, les ailes étendues, n'ayant aucun effort à faire que de maintenir leurs ailes horizontales.

Ce sont cependant les lois de la physique qui gouvernent ces machines volantes et les maintiennent dans l'air. Il n'y a pas à chercher de mystérieuses conditions à leur sustentation. Ce ne peut être qu'un problème de mécanique ; mais, comme il est très difficile à résoudre, il a passionné tous les observateurs.

L'explication la plus simple, c'est qu'il existe dans l'air des vents ascendants. Ces vents tendent à élever l'oiseau. Mais d'autre part, par son poids, l'oiseau tend à descendre. Et la résultante de ces deux forces antagonistes, c'est l'immobilité dans l'espace. L'oiseau, soutenu par ce conflit entre la pesanteur et le vent, n'a aucune raison de tomber. De même le cerf-volant, par un vent fort, continue à s'élever quand on laisse aller la ficelle, et ne retombe pas sur le sol, même quand on l'empêche de continuer son ascension en retenant la ficelle.

L'oiseau a, lui aussi, une ficelle (invisible) qui le retient au sol, c'est la pesanteur ; et il se maintient dans les hauteurs de l'air grâce à l'inclinaison de ses ailes qu'il lui suffit de modifier très légèrement pour évoluer librement et se diriger dans tel ou tel sens.

Disons, en passant, que les aviateurs n'ont pas encore

réussi à réaliser ce merveilleux et extraordinaire problème de mécanique. Les aéroplanes ne peuvent pas encore, sans mouvement des hélices, se maintenir immobiles dans l'air par les vents ascendants. (Peut-être parce qu'ils ne savent pas deviner, prévoir, reconnaître les vents ascendants.) Mais, puisque les oiseaux peuvent le faire, il n'est pas douteux qu'on y arrivera un jour quand les appareils seront plus parfaits. Il n'y a pas de raison, en effet, pour que nous ne puissions imiter, au moins dans ses grandes lignes, le mécanisme du vol des oiseaux. Ce mécanisme, comme celui de l'aéroplane, procède des lois de la chimie, de la physique et de la mécanique, et tout ce qui permet à l'oiseau de voler, nous pouvons certainement l'appliquer, avec plus ou moins de succès, à nos machines volantes.

Mais, en aviation, nous ne sommes encore qu'à la période embryonnaire. Nos évolutions sont celles de novices expérimentés; et nul aviateur n'a pu encore, sans mouvements de l'hélice, planer comme les grands voiliers. Il faudra une grande habileté, une souplesse et une précision incomparables pour imiter ces mécanismes vivans qui modifient à chaque instant l'angle d'attaque, suivant la force et la direction des courants aériens, et qui se dirigent sans effort, par une très faible inclinaison de leurs ailes, sans faire de mouvements inutiles et fatigants.

On peut établir un rapport entre la surface et le poids d'un oiseau[1]. Et cela est d'essentielle importance.

Si, pour l'unité de poids, la surface de l'oiseau rameur est de 3, elle est de 4 pour les mouettes et les hirondelles, de 5 pour les oiseaux planeurs. Or, pour nos aéroplanes, nous sommes très loin de pareils chiffres, car ils sont décidément des appareils encore très imparfaits. Étant donné le poids de 1, la surface d'un aéroplane est de 10; c'est dire

1. Le rapport n'est pas exactement entre la surface et le poids ; mais entre la racine carrée de la surface et la racine cubique du poids, ce qui ne change rien à notre raisonnement.

qu'elle est le double de la surface des oiseaux planeurs.

Il est même des oiseaux dont la surface n'est que de 2,5. Ce sont ceux dont la petite surface est compensée par la rapidité des battements d'ailes. Un de ceux qui présentent la plus petite surface, par rapport au poids, c'est le canard sauvage, excellent volateur, cependant. Parfois on dit qu'il vole mal; mais c'est une erreur; il vole très bien, quoique tout différemment des autres oiseaux. D'ailleurs, il n'est pas d'oiseau qui ne puisse pas satisfaire aux exigences de son vol. Un animal inapte à sa fonction n'existe pas dans la nature. Tous les êtres qui volent, volent bien.

Donc le canard, avec ses petites ailes, ne peut pas planer; mais il vole très bien, quoique tout autrement que le vautour, qui a de grandes ailes. Il bat des ailes avec une grande rapidité, ce qui le force à aller très vite.

Il en est de même de l'oiseau-mouche qui ne présente qu'une assez faible surface, même par rapport à son poids, et qui vole cependant avec une grande rapidité. Lorsqu'on le voit butinant sur les fleurs dont il se nourrit, il reste suspendu dans l'espace, immobile, et agitant tellement vite ses ailes qu'on ne les aperçoit plus. On ne distingue autour de son corps qu'une sorte de tourbillon transparent produit par les battements très rapides de ses ailes.

Comparons au vol précipité de ces oiseaux à petite surface le vol calme et magnifique de ceux qui ont de grandes ailes. Les ailes étant plus grandes, le vol est plus lent, et d'ailleurs toujours approprié au genre de vie de l'animal. Ainsi les rapaces nocturnes volent doucement et lentement, parce que leur vol doit être silencieux. Il faut que, dans le calme de la nuit, ces oiseaux progressent sans éveiller la proie qu'ils menacent. Comme, malgré ce vol lent, ils doivent se soutenir dans l'air, il faut que la surface portante de leurs ailes soit très grande. Et, en effet, les rapaces nocturnes sont les oiseaux qui présentent un maximum de surface par rapport au poids.

Cependant l'oiseau qui a la plus grande surface par rapport à son poids, c'est le toucan, oiseau bizarre du Brésil, que vous avez peut-être vu au Jardin d'Acclimatation ou au Muséum. Le toucan a un bec très long et très gros qui pèse à lui seul le tiers du poids total de l'animal. En outre, le bec est un obstacle à sa progression. Au lieu d'avoir 5 de surface par rapport au poids, comme les autres oiseaux planeurs, le toucan a jusqu'à 7 de surface, à cause de son bec énorme qui lui impose un poids supplémentaire.

Bref, il y a toujours une relation étroite entre la surface et le poids chez les grands comme chez les petits oiseaux.

Qu'adviendrait-il si les oiseaux planeurs avaient à enlever un supplément de poids? Il semble, d'après quelques expériences que j'ai commencées, qu'ils ne puissent pas s'accommoder au vol ramé; il y a donc lieu de faire quelques réserves sur ces légendes de grands rapaces, tels que les condors ou les aigles, qui enlèvent des petits enfants ou des moutons. Qu'ils puissent enlever un lièvre, ce n'est pas douteux; quant à ravir des moutons ou des enfants, il semble bien que leur poids ne leur permette pas de le faire.

En tout cas, ce qui est saisissant, c'est l'extrême sécurité avec laquelle les oiseaux se maintiennent dans l'air. Jamais il ne leur arrive d'accidents. Ils possèdent un appareil robuste qui n'est jamais en défaut, et cette constatation doit, dans une certaine mesure, nous donner confiance.

Je sais que l'aviation compte des martyrs, qu'un grand nombre, un trop grand nombre, d'existences humaines ont été, hélas! perdues, par trop de témérité. Peut-être d'ailleurs par une juste témérité; car aucune conquête ne s'effectue sans le sacrifice de certaines existences. Mais nous pouvons espérer que, dans l'avenir, il n'en sera plus ainsi, et que l'aviation sera un procédé de locomotion inoffensif, et un sport nullement périlleux. En effet, dans les airs, le voyageur n'a vraiment rien à craindre. Aucun obstacle n'arrête l'oiseau dans sa course. Jamais un oiseau n'est exposé à

tomber, tandis que les animaux qui vivent sur terre risquent leur vie en courant dans les forêts, dans les montagnes, près des précipices.

Dans l'air, il n'est pas de heurt à redouter. L'oiseau s'appuie sur une force qui paraît insaisissable, mais qui est très puissante, et qui ne trahit jamais : la résistance de l'air. Même, plus l'aéroplane sera élevé, moins il y aura de danger à un arrêt de la machine. Il n'est nullement paradoxal de prétendre qu'on risque davantage en volant à 30 mètres de hauteur qu'en se maintenant à 500 mètres. En effet, si une panne survient par arrêt du moteur, à 30 mètres de hauteur, l'appareil descend brusquement, et l'aviateur ne peut choisir le point d'atterrissage. Il est exposé à tomber dans un endroit dangereux.

S'il est à 500 mètres au moment de l'arrêt du moteur, évidemment l'appareil doit immédiatement descendre; mais la descente n'est pas brusque et peut se faire en vol plané. Le pilote a la ressource de planer en descendant, et de diriger son aéroplane sur le point qui lui paraît le plus convenable pour atterrir. Il peut ainsi *non pas tomber, mais descendre*, et descendre suivant une pente très oblique, en rasant le sol à l'atterrissage, comme fait le pigeon quand il se pose à terre.

Je n'ai pas fait assez de voyages en aéroplane pour oser parler de toutes les sensations qu'on peut éprouver quand on est suspendu dans l'air, mais je connais des aviateurs qui ont fait des voyages nombreux et importants, qui ont effectué plus de deux cents vols, et qui ont toujours eu, malgré les remous produits par ces changements de direction du vent, l'impression de sécurité parfaite. Quand le moteur marche bien, disent-ils, on ressent un bien-être complet. La seule difficulté est de trouver des points de repère pour se guider dans sa route. C'est cette même difficulté que doivent vaincre les oiseaux, particulièrement les pigeons voyageurs qui, parfois, s'égarent en chemin, malgré le merveilleux

instinct qui les guide. Si c'est là le danger de la locomotion aérienne, vous avouerez qu'il n'est pas bien grave, et qu'on trouvera moyen d'y remédier.

En résumé, nous pouvons dire que ce nouveau mode de locomotion ne présente pas autant de risques que pourraient nous le faire croire quelques malheureuses chutes d'aviateurs. Avec des ailes robustes, des moteurs irréprochables, par des temps relativement calmes, des aviateurs prudents seront en parfaite sécurité. Il faut donc aller de l'avant et envisager l'avenir avec confiance.

Rendons hommage à ceux qui sont morts pour la science. Honorons les inventeurs, les chercheurs, les créateurs, ceux qui ont eu les premiers, malgré les rires et les doutes, une claire notion de cette chose merveilleuse qu'est l'aviation. Vénérons et glorifions-les ; mais songeons à l'avenir.

Quelles vont être les conséquences de cette locomotion aérienne?

D'abord, — et je sais que je parle ici devant des Membres du Parlement, — il y aura quelque chose de changé à nos frontières, non pas certes à nos frontières nationales ni au noble sentiment de la Patrie, mais aux frontières douanières. Et ce sera fort heureux. *Nous n'aurons plus les douanes, cette barrière incommode, inepte et coûteuse, qui se dresse entre les peuples pour empêcher leurs progrès et paralyser leur bien-être.* Les oiseaux ne connaissent pas les douanes. Les machines volantes ne les connaîtront pas davantage. Je ne vois pas trop par quelles surveillances on pourrait empêcher quelque aviateur de traverser, de jour ou de nuit, la frontière, et revenir au point de départ, après avoir laissé tomber dans un endroit déterminé à l'avance des objets de contrebande.

Donc il me paraît que, grâce à la locomotion aérienne, nous allons arriver à un état économique meilleur, à ce bienfait qu'en libéral incorrigible je crois souverain : le libre-échange, et le libre-échange absolu.

Nous aurons également une orientation différente de la pensée humaine.

Un des maîtres de cette Sorbonne, un grand historien, Victor Duruy, me disait jadis : « Si j'avais à faire l'histoire universelle, j'en ferais deux parts : le monde avant les chemins de fer et le monde après les chemins de fer. » Eh bien ! je crois fermement que le monde après l'aviation sera différent de ce qu'il était avant l'aviation. Nul ne peut préciser quels changements apporteront les aéroplanes au régime vital des sociétés, à l'état mental des hommes. Mais ce changement sera considérable, beaucoup plus grand que nous ne pouvons le supposer.

Si nous ne savons pas nous représenter exactement notre état d'esprit d'il y a cinq ans, nous pouvons bien moins encore nous imaginer ce que seront les hommes dans dix ans, après le développement prodigieux de ces machines volantes. Alors nous irons en droite ligne d'un point à un autre sans arrêt, sans obstacle, sans connaître les infirmités organiques de nos voies ferrées, les tunnels, les viaducs, les ponts ; sans avoir des précipices à côtoyer, des fleuves à traverser et des montagnes à franchir.

Ayons donc le courage de voir en face l'avenir de liberté qui nous est réservé, et de comprendre qu'il y a dans l'aviation naissante toute une ère nouvelle ouverte à l'industrie et à l'activité humaines.

IX

LEUCOCYTOSE DIGESTIVE

APRÈS INGESTION DE VIANDE (CUITE OU CRUE)

Par P. Lassablière et Charles Richet.

On sait depuis longtemps que l'ingestion des différents aliments d'origine animale provoque de la leucocytose. Ch. Cot, en 1903, a résumé les divers travaux effectués dans une excellente thèse inaugurale (*Contribution à l'étude de la leucocytose digestive chez le chien normal et le chien splénectomisé*, Lyon, 1903); et il y a ajouté ses expériences personnelles, desquelles il résulte que la viande de bœuf, surtout la viande de bœuf crue, provoque une forte leucocytose digestive chez le chien. Mais son étude n'a pas été au delà.

Nous avons analysé spécialement cette différence d'action entre la viande crue et la viande cuite (viande de cheval, chez le chien) et il résulte de nos observations diverses conséquences importantes[1].

1. Le nombre moyen normal étant de 10 000 par millimètre cube, nous prenons la moyenne entre le chiffre absolu trouvé et le chiffre qui indique le croît des leucocytes. Par exemple, si un chien, ayant eu antérieurement 8 000, a 15 000, le nombre absolu est de 15 000, et le croît est de 8 000 à 15 000; soit 18 750 : le nombre moyen que nous adoptons sera $\frac{18\,750 + 15\,000}{2}$, soit : par rapport à 100 normal = 168,7. Mais dans notre moyenne nous arrondissons les chiffres, et nous dirons 170.

Voici un premier tableau indiquant les quantités de globules blancs par millimètre cube, six heures après l'ingestion de viande :

Nom des chiens.	Quantité de viande par kilogr.	Nombre de leucocytes en milliers (absolu) par millimètre cube.	Nombre de leucocytes si la proportion antérieure = 100.	Moyenne entre le nombre absolu et le croît des leucocytes.
Mozambique . .	200	28,6	240	265
Leipzig	150	17,5	225	200
Nuremberg . .	125	15,5	172	165
*Berlin**	107	12,4	130	125
Barthélemy . .	100	17,0	220	195
Heidelberg . .	82	17,9	235	205
Hambourg . . .	50	18,6	250	220
Heidelberg . .	50	16,2	200	180
Breslau	50	13,7	180	160
*Villedo** . . .	40	26,3	220	240
Tatou	30	13,1	216	175
Villedo	30	13,1	144	140
Tulipio	20	10,0	86	95
Marguerite . .	20	12,4	132	125
Dahlia	20	9,3	100	95
Dayton	15	9,3	100	95
Petruccio . . .	15	12,4	130	125

* Un peu aberrant. A éliminer de la moyenne.

On peut en déduire pour la leucocytose consécutive à l'ingestion de viande crue :

	Nombre moyen de leucocytes.
De 15 à 20 grammes de viande par kilogramme . . .	107
De 30 à 50 — — — . . .	175
De 80 à 150 — — — . . .	190
A 200 grammes de viande par kilogramme	260

Si nous comparons à ces chiffres ceux que donne l'alimentation par la viande cuite, nous voyons une différence extrême.

Viande cuite.

Nom des chiens.	Quantité de viande par kilogr.	Nombre de leucocytes (absolu) par millimètre cube.	Nombre de leucocytes si la proportion antérieure = 100.	Moyenne entre le nombre absolu et le croît des leucocytes.
Vérone. . . .	157	11,5	190	150
Modène. . . .	146	15,5	155	155
Gambie. . . .	126	12,4	130	128
Palerme. . . .	50	10,4	104	104
Naples	50	15,5	126	140
Castillo. . . .	43	8,5	77	80
Barbosa. . . .	32	7,7	77	77

Ce qui donne :

	Nombre moyen de leucocytes.
De 30 à 50 grammes par kilogramme.	100
De 125 à 160 — —	145

Or, le travail digestif étant sensiblement le même pour la viande cuite et la viande crue, il s'ensuit que ce n'est pas la digestion même qui produit la leucocytose digestive, mais la pénétration des albuminoïdes hétérogènes. La viande cuite n'en peut fournir, car les albumines ont alors été rendues insolubles par la cuisson; tandis que dans la viande crue, quelques traces des substances solubles, de nature albuminoïde, peuvent passer, sans être attaquées par les sucs digestifs, dans la circulation, et déterminer de la leucocytose tout comme le ferait une injection intraveineuse.

Ces faits comportent une application immédiate à la zomothérapie, si mal comprise, et si imparfaitement appliquée.

En effet, on fait une fâcheuse confusion entre la suralimentation et la zomothérapie. Ces deux thérapeutiques *n'ont aucune similitude d'action*. La zomothérapie n'agit pas du tout par la quantité d'azote ingéré et assimilé, mais par l'ingestion de certaines substances déterminées, et sans doute alors par la leucocytose active qu'elle provoque.

En outre, on voit tout de suite que pour cette pénétration la quantité de viande crue ingérée doit être assez considérable, au moins de 30 grammes par kilogramme, ce qui représente, pour un homme de 60 kilogrammes, 1 800 grammes. Or, comme on ne peut songer à donner à un malade 1 800 grammes de viande crue en un repas, il faut donner au moins le suc de 1 800 grammes de viande pour obtenir un effet actif.

En outre, il paraît vraisemblable que les phénomènes d'anaphylaxie alimentaire ne se pourront observer qu'après passage dans le sang d'albumines hétérogènes ingérées en assez grande quantité pour déterminer, soit à l'ingestion préparante, soit à l'ingestion déchaînante, un certain degré de leucocytose.

X

UNE NOUVELLE HYPOTHÈSE SUR LA BIOLOGIE GÉNÉRALE

Par M. Ch. Richet.

I

De tout temps les savants ont considéré comme le but idéal de leurs efforts la réduction des lois biologiques aux lois mécaniques et chimico-physiques qui gouvernent la matière inerte. De leur côté, les physiciens et les chimistes ont toujours espéré faire rentrer les lois de la matière dans des formules mathématiques. Autrement dit le grand effort scientifique a constamment été de ramener ce qui est complexe à ce qui est simple, et de donner à des phénomènes multiples, confus, variés, la cohésion de lois rationnelles, et indiscutables parce que rationnelles.

Que cette simplification soit désirable, ce n'est pas douteux; mais il est beaucoup plus douteux qu'elle soit possible, même dans un avenir lointain. En tout cas, elle serait, en l'état actuel de nos connaissances, douloureusement prématurée; et à ramener chimie et physique à la mathématique,

comme à ramener physiologie et psychologie à la physico-chimie, notre impuissance apparaîtrait clairement, si l'on venait à tenter cette impossible systématisation.

Et nous faisons cette formelle déclaration d'impuissance pour indiquer très nettement que ce qu'on propose ici n'est qu'une hypothèse, voire même une hypothèse très aventureuse, et d'avance nous sommes prêts à reconnaître qu'elle ne se prête à aucune démonstration.

Hypothèse ? Non ! Ce n'est pas même à proprement parler une hypothèse. C'est plutôt une *analogie* (et on sait que rien n'est plus trompeur que les analogies). Mais cette analogie met une telle simplicité à l'origine des phénomènes compliqués de la vie, et elle est d'une généralité telle que, malgré son étrangeté, elle méritera peut-être d'être retenue.

II

Avec la loi de la conservation (et de la mutation) de l'énergie, la loi de l'attraction est la plus générale des lois de l'univers. Il importe assez peu de savoir si c'est vraiment une loi, ou si ce n'est pas plutôt un fait. En tout cas, fait ou loi, l'attraction régit toutes les molécules matérielles. C'est l'attraction qui commande les mouvements des astres ; c'est peut-être même l'attraction qui est cause immédiate de la chaleur solaire.

Nulle parcelle de matière ne lui est soustraite, et elle s'exerce aussi bien sur les immenses étoiles que sur les molécules infiniment petites que peut seul déceler l'ultra-microscope. Lorsque deux corps solides, de minuscules dimensions, se trouvent ensemble dans un milieu non résistant, ils s'attirent immédiatement avec une grande force, se collent l'un à l'autre, et s'agglomèrent.

Dans les éléments protoplasmiques de toute cellule, il y a des granulations moléculaires, c'est-à-dire des particules insolubles, animées de mouvements tourbillonnaires (trépi-

dation brownienne). En même temps, elles tendent à se grouper, à se confondre ; car elles sont soumises, comme tout élément matériel, aux forces de l'attraction.

Si des forces chimiques, plus puissantes assurément que cette attraction moléculaire, n'étaient en jeu, pour produire divers courants dans le liquide intra-cellulaire, toute l'agitation des particules browniennes aboutirait rapidement à leur fusion totale en une masse agglomérée, en un noyau, ou amas de granulations, ayant nécessairement une nature chimique différente du liquide protoplasmique au milieu duquel elles nagent.

On peut donc, toutes réserves faites sur les influences chimiques qui entrent en jeu, considérer la formation du noyau, avec ses granules, comme étant, *in globo*, déterminée par les attractions réciproques que les parcelles de matière exercent l'une vis-à-vis de l'autre, de manière que finalement toutes les granulations se concentrent en une masse granuleuse unique, centrale, point de convergence de toutes les molécules éparses.

III

La conséquence de cette attraction moléculaire a une importance fondamentale. *Les corps solides, particules granulaires du noyau, ou même organismes cellulaires demi-solides, ont une tendance à s'agglomérer, à s'agréger toutes les particules solides qui sont dans leur voisinage.*

Et cela, en vertu même de l'attraction, suivant la loi de Newton, laquelle veut que les corps s'attirent en raison directe de leur masse. Il s'ensuit que, si un centre granulaire constitue, par la fusion de ses granulations élémentaires, une véritable masse solide, douée d'une sorte d'unité par sa cohésion ; cette masse attirera, par sa masse même, toutes les petites fines granulations qui gravitent autour d'elle, et qui sont plus ou moins dans sa sphère d'attraction. Par con-

séquent toute masse homogène d'une substance organisée tendra à croître, en attirant les corpuscules qui l'entourent, sans qu'il soit nécessaire de supposer une force vitale quelconque ; car la seule force qui intervient alors, c'est l'attraction moléculaire.

Cette tendance vers l'accroissement, le développement, l'hypertrophie, c'est en somme l'effort vers la vie : c'est le principe même de la nutrition. Et on n'objectera pas que la nutrition se fait plutôt par l'absorption de substances liquides et dissoutes, que par l'agrégation de particules matérielles solides; car ces deux modes de nutrition coexistent, et il n'y a aucune contradiction entre ce double processus, cette double force : d'une part une force chimique, tout un ensemble de réactions complexes, déshydratations, hydratations, oxydations, combustions, dédoublements ; d'autre part, une force physique élémentaire qui attire les corpuscules solides voisins, plus petits que la masse principale.

IV

Donc les masses cellulaires solides, noyaux granuleux des cellules, ou cellules elles-mêmes, en vertu du principe de l'attraction, attirent à elles les petites particules solides qui sont à leur portée, dans leur sphère d'action. Mais nous avons le droit d'aller plus loin, et de dire que, puisqu'elles s'agrègent les particules voisines, c'est qu'elles sont organisées pour s'agréger les particules voisines. Non seulement elles attirent, mais elles sont organisées pour attirer. Non seulement elles sont douées d'attraction, mais encore elles tendent à cette attraction.

Cela revient à dire que les cellules non seulement croissent par attraction des corps matériels ambiants; mais encore qu'elles sont organisées pour les attirer; car tout semble prouver que la cellule non seulement croît et se

développe, mais encore est constituée pour croître et se dêvelopper.

Le principe essentiel de toute matière vivante est de toujours tendre à l'accroissement : or l'accroissement, c'est l'attraction.

Donc, en dernière analyse, le phénomène universel du développement des êtres, phénomène qui est identique à la nutrition, n'est qu'une des formes de l'attraction moléculaire, modifiée par la morphologie des êtres vivants.

Puisqu'il y a une grande loi cosmique d'après laquelle les corps s'attirent réciproquement, il se peut très bien que la matière vivante soit spécialement organisée pour que cette attraction soit alors devenue plus active, plus énergique, et que la force physique simple, qui est l'attraction, soit aidée par tout un ensemble de dispositions diverses, chimiques ou morphologiques, qui lui donneront plus d'ampleur. L'attraction, phénomène mécanico-physique élémentaire, commun à toute matière, sera plus importante et plus variée dans les êtres organisés, vivants, et la vie nous apparaîtra comme un ensemble de conditions qui rendront l'attraction plus efficace, et, dans une certaine mesure, irrésistible.

V

D'ailleurs, en disant que les masses cellulaires sont organisées pour croître, et que les êtres vivants, plus complexes, constitués par des amas de cellules diverses différenciées, sont organisés pour croître, on n'émet pas du tout une hypothèse ; on constate une vérité si évidente qu'il est inutile de la discuter. Tous les êtres, simples ou complexes, grands ou petits, tendent à vivre. Il y a un effort universel vers la vie, et cet effort ne comporte aucune exception. Non seulement il y a lutte pour la vie, mais encore il y a effort pour

la vie ; et cette tendance à vivre n'est, somme toute, que la tendance à s'accroître.

L'accroissement ne porte pas seulement sur l'individu ; il porte aussi sur l'espèce. Quand un bacille se multiplie par division, et donne à la seconde génération 2 individus ; 4 à la troisième, 8 à la quatrième, et deux mille individus à la douzième génération, ces deux mille cellules filles sont en réalité le prolongement du même être qui s'est accru, qui s'est dispersé, mais qui, au fond, est toujours la même substance organique fondamentale, presque le même individu, à la fois multiplié et augmenté.

Si alors on ajoute à l'effort de nutrition (qui caractérise tout être vivant) l'effort de génération, tout aussi caractéristique de la vie, on voit que la cellule vivante tend à l'accroissement aussi bien par les phénomènes de nutrition que par les phénomènes de génération, et que ce n'est pas du tout faire une hypothèse que de dire : la caractéristique de l'être vivant, c'est la tendance à s'agréger certains matériaux dispersés dans le milieu ambiant, de manière à grandir, à s'étendre, autant par soi que par sa descendance.

Ce qui est hypothétique, ou plutôt ce qui est analogique, c'est de relier cette tendance au croît (phénomène biologique) à l'attraction (phénomène physique universel).

Au surplus, quand nous disons : *les cellules sont organisées pour...*, nous ne prétendons nullement faire quelque hypothèse sur la cause qui a présidé à cette organisation. Même nous devrions, dans notre ignorance profonde des causes dernières, nous contenter de dire : *Tout se passe comme si les cellules étaient organisées pour...* Et cela suffira ; car il n'est pas permis à nos intelligences débiles d'aller plus avant. Mais cet effort vers l'accroissement, que nous découvrons dans tout être vivant, nous apparaît, en toute netteté, comme l'extension au monde organisé d'une loi simple commune à toute matière : l'attraction moléculaire.

VI

Deux exemples serviront bien à montrer cette grande analogie entre les lois de l'attraction pour la matière inerte et les lois de l'attraction pour la matière vivante.

Quand on met un petit cristal d'alun de potassium dans une solution de ce sel, ce cristal, même si la solution n'est pas tout à fait à son maximum de saturation, continue à grossir lentement. Il se *nourrit*, suivant une expression consacrée, et finit par acquérir de grandes dimensions. Il semble qu'une attraction moléculaire soit exercée, par la masse cristallisée solide, sur les éléments homogènes dissous qui l'environnent. Ce n'est pas de la nutrition, dans le sens biologique du mot, puisqu'il ne se produit pas, en apparence du moins, quelque modification chimique concomitante; mais c'est une véritable attraction que la masse cristalline exerce sur les éléments salins dissous. Il paraît bien que cette cristallisation, quoique différant notablement de l'attraction moléculaire simple, peut en être considérée comme une modalité.

L'accroissement d'un organisme monocellulaire, plongé dans un liquide nutritif, ressemble à maints égards à cet accroissement du cristal. Qu'une bactérie, par exemple, soit plongée dans un liquide de culture, contenant de l'oxygène, de la peptone, de la glycérine, du sucre, et des sels; la bactérie va rapidement croître, grandir, s'hypertrophier, se multiplier (ce qui n'est en somme qu'un prolongement d'elle-même), et cela avec assez de rapidité pour pouvoir en quelques heures envahir toute la masse liquide en laquelle elle est baignée.

C'est encore de l'attraction; mais, pour le cristal comme pour la bactérie, c'est une attraction *sélective*, c'est-à-dire que la force d'attraction ne s'exerce pas indifféremment sur tous les corps ambiants : le cristal — et plus encore la bac-

térie — font leur choix, et s'adressent à tels ou tels éléments chimiques particuliers, spécifiques ; à l'alun pour le cristal d'alun ; à la glycérine, l'oxygène et la peptone pour la bactérie.

Et cela est évidemment un élément nouveau dans le phénomène ; une complication de l'attraction moléculaire simple ; mais le principe n'en est pas moins le même.

Dans l'un et l'autre cas, cristal et cellule tendent à croître. L'une et l'autre masse attirent à elles des particules matérielles : c'est la même force de cohésion, d'attraction, d'agrégation qui agit : car la grande loi cosmique générale, c'est précisément cette attirance des corps l'un vers l'autre ; le plus gros agissant avec plus de puissance, et déterminant par sa masse l'enveloppement du plus petit dont il se nourrit pour grandir, grossir, se développer.

L'exemple de la cellule est plus saisissant encore que l'exemple du cristal ; car il nous permet de prendre sur le fait la loi même de l'attraction, telle qu'elle se présente à nous lorsqu'elle est modifiée par l'arrangement de la matière en un organisme vivant.

Si dans un liquide isotonique, convenant à sa nutrition, une cellule amiboïde (monère, paramécium, amibe, leucocyte) est placée à quelque distance d'un corpuscule solide (granulations, microbes, ou poudres inertes), alors aussitôt l'amibe se précipite vers ce corps étranger, l'englobe par ses prolongements, tend à se l'assimiler, à se l'incorporer, et à cet effet sécrète des zymases qui vont essayer de le digérer et de le dissoudre. C'est, dans sa belle simplicité, le phénomène de la phagocytose, si merveilleusement étudiée par Metchnikoff.

En analysant l'essence même de ce phénomène, fondamental dans la vie des cellules, nous voyons qu'il consiste dans une force attractive, agissante. Certes, si les seules forces mécaniques étaient en jeu, à la longue, dans ce liquide où il n'y a aucune direction de courant, la petite masse

serait attirée vers la masse cellulaire principale ; et se collerait à elle, en vertu de la loi de Newton ; mais cette attraction, d'ordre mécanique, serait lente, imparfaite et limitée. Or l'organisation vitale, avec toute la complexité chimique et morphologique de la cellule, rend cette attraction plus rapide et plus sûre. Au lieu d'attirer très faiblement la petite masse, la grosse masse se met en mouvement. Elle se dirige vers la petite, guidée par des sensibilités spéciales, dites mécaniques (thigmotropisme), que nous ne connaissons encore que vaguement. En un mot toute la réaction phagocytaire semble être une attraction perfectionnée.

Et en réalité la perfection du mécanisme est extrême, si bien que dans certains organismes, même monocellulaires, la complication de ce phénomène, si simple à l'origine, devient considérable. Mais ce n'est vraiment, si l'on veut se dégager des complexités qui en obscurcissent la vraie nature, qu'un phénomène d'attraction moléculaire différenciée et amplifiée. Si le corps attiré a une composition chimique déterminée, il va, de par sa composition chimique, exercer une attraction chimique (chimiotropisme) qui accélérera la marche de l'amibe vers lui. Et il ne faudra pas s'étonner que dans certains cas il y ait un chimiotropisme négatif, puisque, par l'évolution, les amibes seront devenues capables d'une attraction *sélective*, de manière à faire choix de certains corps pour lesquels elles ont de l'attrait, et à repousser d'autres corpuscules dont les réactions chimiques leur inspirent quelque répulsion.

Cette spécificité dans la force attractive indique simplement que, si l'attraction, pour les matières non organisées, n'est qu'un conflit de forces inertes, dépendant uniquement de la masse des corps et de leur distance, elle devient, en se manifestant chez les êtres vivants à structure différenciée, à la fois plus puissante et plus délicate. Mais dans les deux cas le principe fondamental est le même ; et on peut — avec témérité, nous le reconnaissons — en conclure que tous les

tropismes de la cellule vivante ont pour origine première la grande loi de l'attraction universelle.

Pour les matières inertes tout est déterminé par deux conditions simples et immuables, la distance et la masse. La nature des corps attirés et attirants est indifférente. Au contraire pour les corps organisés, que l'organisation a rendus plus parfaits, une différenciation s'établit. De nombreuses forces chimiques, très nuancées, compliquent le phénomène : c'est ce que je viens d'appeler l'attraction *sélective*. Mais on peut légitimement assimiler cette attraction sélective à l'attraction indifférente, c'est-à-dire à une force qui s'exerce sans que la nature chimique des corps réagissants ne joue aucun rôle. C'est le phénomène fondamental, primitif, universel, brutal, non spécifique, qui s'est affiné et perfectionné par l'organisation cellulaire.

VII

Cette conclusion apparaît avec plus d'évidence encore, quand on compare les deux ordres de matière, matière vivante et matière inerte au point de vue de la tendance à l'agrégation, à l'accroissement.

Si une matière m par exemple se trouve en présence d'une matière $\frac{m}{100}$: elle attirera cette matière et deviendra par ce fait une masse nouvelle, un peu plus puissante $\left(m + \frac{m}{100}\right)$, qui va aussitôt tendre à s'adjoindre toutes les matières qui sont plus petites qu'elle, de sorte que finalement, si d'autres forces destructives n'entrent pas en jeu, et si elle ne rencontre pas de masses plus grandes qu'elle-même, la masse m grossira constamment. Elle aura tendance à l'accroissement, en vertu de la loi d'attraction. C'est là un simple phénomène mécanique.

Mais n'est-ce pas là le cas de la matière vivante qui éga-

lement tend toujours à se développer et à grandir (en admettant que la reproduction n'est qu'une forme de la croissance)? Si des forces destructives, antagonistes, n'entraient pas en jeu, si l'aliment lui était accordé en quantité suffisante, la matière vivante, en proliférant, envahirait bientôt toute la terre. Mais, comme les quantités de carbone et d'azote sont limitées, comme, en outre, ces masses matérielles organisées sont en conflit les unes avec les autres, et que la victoire dans ce conflit est déterminée par une plus parfaite organisation, cet accroissement est toujours limité. Nous ne pouvons pas constater cet accroissement indéfini. Nous constatons seulement, et cela sans qu'il soit possible de le nier, un perpétuel effort vers l'accroissement, une universelle tendance à la croissance et à la prolifération.

Tout se passe comme si l'attraction à soi, loi fondamentale de toute matière, était une loi générale, absolument générale ; mais une loi, qui, chez les êtres organisés, a acquis une perfection plus grande ; car les êtres vivants semblent organisés pour attirer à eux un maximum de masse étrangère, bien supérieur à ce que pourraient attirer des matières inertes. Et alors, au lieu de faiblement s'attirer comme deux corpuscules indifférents plongés dans un liquide, les corpuscules organisés attirent les corpuscules voisins avec une grande force. Ils n'attendent pas que la montagne aille à eux ; ils vont à la montagne. Leur organisation semble avoir ce but dernier : englober le plus de matière possible pour avoir un maximum de masse, soit par eux-mêmes, soit par leur descendance. Tout dans leur structure semble en rapport avec cette tendance au croît. Ils ont des *tropismes* qui les poussent vers telle ou telle masse matérielle voisine ; ils ont des sucs digestifs qui leur permettent d'assimiler, c'est-à-dire non seulement de s'agréger les particules étrangères, mais encore de les incorporer à leur substance propre, et de les identifier à eux-mêmes ; ils ont la reproduction qui leur permet d'étendre cet effort attractif

au delà de leur faible sphère d'attraction individuelle.

Ainsi, de même que la masse inerte m tendra à croître, la masse organisée m tendra à croître aussi : mais elle croîtra plus vite, plus sûrement ; car elle aura pour l'aider toute une organisation compliquée et savante. Et on ne peut s'empêcher de supposer que, si elle est organisée, c'est précisément pour croître plus vite et plus sûrement.

Autrement dit, l'organisation des êtres a pour effet principal une attraction plus puissante, et cet effet est si remarquable qu'on est presque autorisé à penser qu'il y a une relation (de finalité?) entre cette plus efficace attraction, et l'organisation vitale.

On peut donc légitimement conclure : *tout se passe comme si la matière brute était organisée en matière vivante pour être douée d'une attraction plus efficace.*

VIII

Nous avons supposé à la reproduction le cas le plus simple : reproduction par division. Alors en effet, à n'en pas douter, c'est le même organisme cellulaire qui persiste. Mais, pour les animaux qui ne se reproduisent pas par division, le nouvel être formé paraît à certains égards un individu distinct de ses reproducteurs.

Pourtant ce n'est là, au point de vue de la biologie générale, qu'une apparence. Weissmann a très fortement établi que les cellules germinatives persistent chez les descendants, pour se transmettre, sans s'altérer, et presque sans se modifier, à travers les générations successives, de sorte que l'être nouveau n'est que le prolongement de l'être générateur, dans le temps et dans l'espace.

En effet, ces cellules agglomérées qui tendent à accroître sans cesse leur masse et à devenir des masses de plus en plus considérables, de par leur nutrition continue et leur développement progressif, ne peuvent pourtant pas aug-

menter au delà d'une certaine limite leur nutrition et leur développement. Certes elles tendent à croître, et croissent en effet; mais elles s'arrêtent quand elles arrivent à l'état adulte. Après une première période, pendant laquelle la croissance a été extrêmement rapide, elles se ralentissent dans leur développement ; puis enfin elles demeurent stationnaires. C'est l'état adulte. Alors les organismes ont perdu sinon leur puissance d'attraction, au moins leur puissance d'accroissement. Ou plutôt la tendance au croît se manifeste autrement que par le croît individuel : à savoir par la reproduction. Les cellules vieillies ont besoin d'être rajeunies, et la conjonction d'une cellule mâle spécifique avec une cellule femelle, également spécifique, caractérise ce rajeunissement. Mais c'est toujours le croît, et presque le croît indéfini. Seulement il a fallu pour perpétuer cette possibilité de croissance l'intervention des cellules sexuelles qui ont pour fonction de rendre de nouveau l'être apte à croître et à grandir.

Tant que l'être grandit et s'accroît, il n'est pas apte à la reproduction. La reproduction, avec rajeunissement de ses cellules, lui est inutile, puisque lui-même s'accroît. De fait les instincts et les éléments de la reproduction ne surviennent que lorsque l'être est adulte, c'est-à-dire incapable de croître par lui-même. En vertu de la grande loi d'attraction commune aux êtres vivants et aux matières inertes, il a toujours conservé sa tendance au croît. Mais alors, ne pouvant plus l'exercer par son corps vieilli, il l'exerce encore par la reproduction, en émettant des cellules capables de croître à leur tour. Une masse germinative, transmise d'âge en âge, garde inaltéré le pouvoir de croître et de se multiplier.

Si, après que l'aptitude à la reproduction a cessé, l'être survit encore, sans pouvoir, bien entendu, croître lui-même, alors en réalité son rôle est terminé. Il n'a plus aucune raison d'être : il se survit, et la persistance de sa vie est

presque une anomalie. Au point de vue biologique, — et, je crois bien, au point de vue psychologique aussi, — il ne compte plus. Ce n'est qu'une masse stérile de matière vivante pour qui s'est attardée l'heure de la mort. Ce n'est plus qu'un résidu de vie.

La jeune cellule régénérée a récupéré toute la force d'attraction que ses parents avaient perdue. Avec une extrême rapidité le nouveau-né croît, si rapidement pour certaines espèces animales, et surtout végétales, qu'il a doublé de poids en quelques jours. Il prend dans le milieu ambiant les éléments de sa croissance, et son expansion est, surtout au début, extraordinaire. Puis peu à peu sa force d'attraction diminue ; il arrive, de plus en plus lentement, à l'état adulte, et alors, comme il n'est plus capable de croît, il refait de nouvelles cellules, aptes au rajeunissement; et le cycle recommence.

Mais c'est toujours, sous ces formes changeantes de nouveau-né, d'enfant et d'adulte, la même masse primitive qui est en jeu, et qui conserve intacte sa force d'attraction, se manifestant par les deux fonctions vitales essentielles, la nutrition et la reproduction, lesquelles toutes deux intensifient l'attraction.

IX

Si la grandiose hypothèse de Darwin sur la descendance des êtres est vraie, — et les fades critiques qu'on lui a adressées me paraissent absolument sans force, — il s'ensuit que tous les êtres, végétaux et animaux, dérivent des mêmes éléments primitifs, successivement et progressivement différenciés. Alors la vie nous apparaîtra à la surface de notre humble planète comme l'épanouissement d'une première masse matérielle, mieux disposée pour l'attraction que les masses de matière inerte qui l'entourent. Peu à peu, par l'effet de son organisation morphologique et fonctionnelle,

cette masse primitive s'est renforcée, s'agrégeant des particules matérielles de plus en plus nombreuses, pour arriver finalement à triompher partout, en s'assimilant d'immenses masses de matières minérales que la seule force attractive ne lui aurait pu adjoindre, si l'organisation vitale ne l'avait pas aidée. Comment expliquer, autrement que par une tendance à la vie, cette prodigieuse expansion du règne végétal et du règne animal à la surface terrestre? Et comment ne pas voir dans cette tendance de tous les êtres vivants à s'accroître sans cesse une force qui ressemble singulièrement à l'attraction ?

Ces masses organisées, qui toutes individuellement ont tendance au croît, sont très diverses. Alors, comme toutes, presque au même degré, aspirent à s'amplifier sans cesse, elles se mettent à lutter les unes entre les autres, oubliant qu'elles sont en réalité, les unes et les autres, des prolongements de la même première masse vivante. C'est ainsi sans doute que s'établit la lutte pour la vie, laquelle lutte n'est qu'une forme de l'effort vers la vie. Les êtres luttent pour vivre, parce qu'ils ont tous tendance à croître, et que les éléments, carbone et azote, nécessaires à leur accroissement, sont en quantité limitée. De là conflit pour la nutrition. La lutte pour la vie, c'est la lutte pour le carbone. Tous les êtres cherchent à s'agréger un maximum de carbone, tendant chacun à devenir de plus en plus volumineux, de plus en plus puissants, de plus en plus riches en énergie. Les formes et les instincts, les appareils et les fonctions, ne sont que des moyens de plus en plus compliqués par lesquels tous les êtres ont renforcé leur puissance attractive.

Les premières masses vivantes n'ont eu qu'à s'assimiler le carbone et l'azote du monde minéral; mais, une fois que ces masses vivantes se sont accrues, elles se sont dispersées, dissociées, disséminées. Or, comme leur puissance attractive n'avait pas diminué, chacune de ces masses, devenue à peu près indépendante, s'est efforcée d'assimiler les

autres masses vivantes, homogènes ou hétérogènes, qui lui offraient alors un aliment plus facile.

Et c'est en effet le tableau que nous offre la nature vivante. Les gros mangent les petits ; et les petits mangent les minuscules, absolument comme, dans un milieu minéral inerte, les petites granulations se joignent les unes aux autres, pour former des granulations moyennes, lesquelles vont finalement s'agglomérer en une masse plus forte, confluence des petites granulations isolées.

Seulement, au lieu d'être dirigées par une force physique simple, les masses vivantes sont aidées par des appareils multiples, terriblement compliqués, dans lesquels les actions chimiques ont un rôle prépondérant. Les graminées fixent le carbone de l'air et l'azote ammoniacal du sol pour en faire tige et graine de graminées. Les moutons ingèrent le carbone et l'azote des graminées pour en faire chair de mouton ; et les lions dévorent la chair des moutons pour en faire chair de lion. La lutte pour la vie, qui s'exerce sans trêve ni merci entre tous les êtres vivants, se caractérise par le conflit des diverses forces d'attraction plus ou moins intenses, plus ou moins efficaces. L'être qui triomphe, c'est celui qui a une force attractive maximale ; et cette force n'atteint son maximum que si elle est aidée par une organisation à la fois plus subtile et plus résistante. A mesure en effet que dans la série progressive des êtres l'être se différencie, il acquiert, sans rien perdre de sa force attractive essentielle, une individualité de plus en plus puissante. De sorte que finalement chaque masse organique individualisée travaille pour son propre compte, sans se soucier des masses voisines. Elle devient un centre d'attraction isolé et individuel, possédant son originalité propre, et luttant pour son développement personnel ; car elle cherche à attirer à elle un maximum de substance et à déchaîner un maximum d'énergie.

X

La puissance attractive des êtres qui ont évolué a pour première caractéristique des instincts extrêmement puissants. La faim et l'amour sont les deux implacables divinités qui gouvernent le monde (Tourguéneff), et leur force est irrésistible. La faim, c'est l'instinct qui nous mène violemment vers l'aliment; l'amour, c'est l'instinct qui pousse l'être à se rajeunir par la génération d'un être nouveau qui le prolongera, et qui sera identique à lui.

Quand on voit chez tous les êtres se déchaîner ces deux forces, on ne peut s'empêcher de trouver, dans la nécessité inéluctable qui conduit toute matière vivante à un but absolument ignoré, la fatalité d'une loi aveugle, telle que la loi qui gouverne l'attraction des corps. Pourquoi, avec cette ardeur insatiable, les sexes s'unissent-ils? Pourquoi, avec cette frénésie furieuse, chaque individu lutte-t-il, au prix des pires dangers et des pires douleurs, pour arracher une proie à son voisin? Pourquoi cet amour maternel qui force les mères à veiller jalousement sur leurs petits? Pourquoi tous ces instincts de conservation, de nutrition, de reproduction, si divers dans leurs moyens, si identiques dans leurs effets, si obscurs dans leurs tendances? N'y a-t-il pas là quelque grande loi cosmique universelle, commune à toute matière? Ce serait faire preuve d'une ridicule pusillanimité que de ne pas vouloir accorder à ces puissances souveraines quelque caractère de fatalité. La force qui pousse des millions et des millions de harengs à aller frayer au large est aussi brutale que la force qui attire une pierre vers le sol. L'instinct qui contraint deux chiens à se déchirer à coups de crocs pour happer un lambeau de chair, est aussi fatal que l'adhésion d'une molécule d'eau à la molécule d'eau qui l'approche.

Simple ou compliquée, la loi est la même; c'est tou-

jours la tendance à vivre, c'est-à-dire à croître, et, pour les êtres vivants, à perpétuer l'espèce quand le croît individuel n'est plus possible.

XI

Ce qui complique surtout le phénomène attractif chez l'être vivant perfectionné, c'est qu'à ce besoin fatal d'attraction la conscience vient se surajouter. Quand la terre par sa masse attire les objets, elle n'a pas conscience de sa puissance. Quand une molécule granulaire attire à elle les petites granulations qui l'entourent, c'est sans le savoir, sans en éprouver peine ou plaisir. Au contraire, par le progrès qui a créé graduellement l'intelligence et la conscience, cette attraction se transforme en un véritable besoin, lequel, s'il n'est pas satisfait, amène une douleur véritable. Et cette sensation renforce la puissance attractive ; car elle devient elle-même un mobile, un élément d'action. L'animal qui a faim recherche avec âpreté des aliments, parce qu'il a faim. C'en est assez pour le mouvoir, et les tortures de la faim suffisent à déterminer ses actes. Il ne sait pas qu'il a en lui une force attractive qui le pousse à s'assimiler un maximum de matière, et que cette force trouve un puissant auxiliaire dans la sensation de désir qui l'accompagne.

Il est d'ailleurs évident que nos besoins organiques, le besoin sexuel, le besoin d'aliments, le besoin d'oxygène (le plus puissant de tous) sont là pour la protection de l'être. On ne peut même pas comprendre qu'ils aient une autre signification. L'être est fait pour vivre, c'est-à-dire (répétons-le une fois encore) pour croître. Par conséquent tous les instincts sont adaptés à la vie, autrement dit au croît ; autrement dit, en dernière analyse, à l'attraction. Ce qui, dans la matière inerte, est force inconsciente, devient, dans la matière vivante perfectionnée, une force consciente d'elle-

même, capable de plaisir quand cette force est satisfaite, et de douleur quand elle est contrariée.

XII

Ces forces d'attraction, conscientes d'elles-mêmes, ce sont les individus, qui acquièrent ainsi une personnalité d'autant plus puissante que leur conscience s'est développée davantage.

En même temps que naît une notion de plus en plus profonde du *moi*, l'égoïsme, loi générale de tout être conscient, devient la grande puissance directrice des êtres vivants. Toutes les personnalités conscientes d'elles-mêmes cherchent à devenir des personnalités de plus en plus puissantes. Il ne s'agit plus ici seulement, chez les êtres humains, d'une plus grande masse de carbone à fixer sur nos tissus, d'une plus grande somme d'énergie à dépenser, d'une force d'expansion de plus en plus grande. Étendre son influence, son autorité, sa puissance, soit pour soi-même, soit pour ses enfants, soit pour ses amis, soit, — ce qui est peut-être plus noble, — pour ses idées; c'est là le but vers lequel marche tout être humain, à moins que, dominé par ses besoins organiques, il n'ait d'autre idéal que de les satisfaire le plus amplement possible.

Assurément il faut faire un assez dur effort d'analyse pour retrouver, dans ce cruel égoïsme qui régit toutes les intelligences humaines, la trace de l'attraction moléculaire qui régit toutes les masses de matière, les plus colossales et les plus infimes. Pourtant n'est-ce pas là toujours la même tendance à l'assimilation des forces voisines ? Le bonheur de l'homme, c'est d'avoir un maximum de force rayonnante. Peut-être, si la matière inerte pouvait penser, seraitelle heureuse de voir se diriger vers elle, attirées par sa masse, les molécules matérielles, plus petites, qui l'avoisinent.

XIII

En voyant tout être vivant tendre à un maximum d'énergie extérieure (qui correspond à un maximum de substance vivante) comment ne pas trouver là encore quelque analogie avec un principe qui régit souverainement la dynamique de la matière? Une loi du *travail maximum* a été démontrée, d'après laquelle tout système chimique aboutit à un maximum d'énergie extériorisée (sous la forme de chaleur en général). (Berthelot.) Autrement dit, étant donné un ensemble de réactions chimiques possibles, le terme final de ces réactions est celui dans lequel il s'est dégagé le plus de chaleur. Il semble que les êtres vivants, eux aussi, satisfassent à cette même loi; car, du moment qu'ils vivent et tendent à une vie de plus en plus intense, c'est en réalité pour tendre à une dépense maximale d'énergie, sous la forme de chaleur, de mouvement et d'énergie dégagée.

Ici, la loi de l'attraction et la loi du travail maximum convergent. Attirer à soi le plus de matière possible, et dégager le plus d'énergie possible : telles semblent être les deux grandes puissances directrices de la matière animée. Mais peut-être ne sont-elles ainsi les directrices de la matière animée que parce qu'elles sont aussi les deux grandes lois fondamentales qui régissent toute matière. De sorte que l'organisation de la matière brute en matière vivante semble avoir pour effet le perfectionnement, l'amplification, l'intensification des lois primordiales qui sont inhérentes à la dynamique de toute matière.

Il est certain que toute matière animée, faisant effort pour vivre, grandir et rayonner au loin, attire à elle plus de masses étrangères, et dégage plus d'énergie que ne le ferait cette même matière si elle était inerte. Il n'y a qu'à comparer le travail dégagé par un cadavre, et le travail dégagé par un vivant. Dès que la vie a cessé dans un amas de ma-

tière organisée, c'est à peine s'il s'en dégage quelque énergie. Toutes les fois qu'il y a vie, une plus grande somme de force est dégagée : l'épanouissement de la vie est donc comme une conséquence de la loi du travail maximum. Et une même loi cosmique universelle dirige la dynamique de la matière et les fonctions physiologiques, et même psychologiques, de tout être vivant.

XIV

Je pourrais développer davantage ces analogies entre l'attraction par la matière vivante et l'attraction par la matière inerte. Mais je ne veux pas m'écarter d'un exposé sommaire et il ne convient pas d'aller plus loin.

En tout cas il me paraît que de telles considérations ne sont pas stériles : et qu'il y a intérêt à chercher, sinon à trouver, les lois générales qui donnent à toutes les molécules matérielles les mêmes tendances fondamentales. Non organisées ou vivantes, conscientes ou inconscientes, réunies en groupements ou isolées, intelligentes ou brutales, toutes les masses matérielles tendent à croître, à attirer les molécules ambiantes, de sorte que la loi de l'attraction peut être justement appelée *loi de l'attraction universelle.*

De même la loi du *travail maximum*, qui s'applique à tous les systèmes chimiques, s'applique rigoureusement aux phénomènes biologiques. Les êtres animés semblent organisés pour produire un travail maximum.

Ainsi la finalité de toute la nature vivante semble être de donner plus d'ampleur aux lois qui gouvernent la nature inerte.

XI

OBSERVATIONS RELATIVES AU VOL DES OISEAUX

Par Charles Richet S. et J.

Dans le cours de notre voyage au Brésil, nous avons eu l'occasion de faire de nombreuses mensurations sur divers oiseaux tués à la chasse.

Il nous paraît intéressant de les rapporter ici : car, s'il ne faut pas que les machines volantes construites par l'homme copient servilement les machines volantes naturelles, ces dernières sont à ce point parfaites que leur connaissance exacte pourra donner d'utiles enseignements [1].

Nos recherches portent sur les mesures de poids, de longueur, de surface, de différents oiseaux.

La mesure du poids est simple; elle est exacte à un gramme près (notre balance n'ayant pas plus grande sensibilité). D'ailleurs une précision plus grande serait illusoire, et inutile.

Les mesures de longueur portent sur : 1° l'envergure; 2° la longueur

1. Voyez aussi Harting (*Archives néerlandaises des sciences exactes et naturelles,* 1869), et Mullenhoff. *Die Grösse der Flugfächen* (*Archiv für die ges. Physiol.*, xxxv, 1885, 407-454) où la bibliograpgie complète est donnée jusqu'à 1885.

des ailes; 3° la longueur du corps; 4° la longueur de la queue; 5° la largeur de l'aile; 6° la largeur de la queue.

Rien de plus facile que de bien préciser l'envergure. Mais il y a quelques légères précautions à prendre. Tout d'abord il faut s'entendre sur le mot envergure. D'abord on doit un peu distendre, sans traction exagérée, les ailes de l'oiseau. S'il est déjà en rigidité cadavérique, cette distension exige un certain effort. Ensuite il faut prendre, comme limites extrêmes, non pas la première, ni parfois la seconde penne de l'aile, mais la troisième, quelquefois la quatrième, en tout cas le point qui est le plus écarté de l'axe central du corps. Aussi l'envergure, que nous indiquons dans nos chiffres, signifiera-t-elle les deux points les plus distants du diamètre transversal de l'oiseau.

En somme on obtient un chiffre exact à $0^{m},005$ près, pour les gros oiseaux, à $0^{m},002$ près pour les petits oiseaux.

La longueur du corps, par suite d'une convention que nous avons adoptée, représente la longueur depuis la partie postérieure de l'œil jusqu'à l'extrémité de la queue.

La longueur de l'aile a été prise en mesurant la distance qui sépare le thorax de la partie la plus extrême de l'aile. C'est évidemment une longueur maximum.

Il s'ensuit que la largeur du corps (au thorax) est égale à l'envergure, moins la double longueur de l'aile. Soit par exemple une envergure d'un mètre et une longueur d'aile de 0,45, la largeur du corps sera de $1 - 0,45 \times 2$; soit $0^{m},10$.

La longueur de la queue a été prise en mesurant la distance qui sépare l'anus de l'extrémité de la queue.

Quant à la largeur de la queue, nous avons toujours indiqué la largeur moyenne. En effet, presque toujours, sinon toujours, la queue représente une figure géométrique régulière, où la largeur de la ligne médiane est la moyenne arithmétique entre la largeur de la base, et la largeur de l'extrémité postérieure.

La largeur de l'aile comporte plus d'incertitudes; et nous n'avons pas voulu donner de chiffre dans nos tableaux d'ensemble : car chez les divers oiseaux l'aile a des formes assez variables. Le plus souvent nous l'avons mesurée en prenant la largeur (une perpendiculaire à l'axe de l'aile) au niveau de l'articulation de l'humérus avec le radius et le cubitus. Mais il se trouve que la largeur, suivant les espèces, est en ce point tantôt maximale, tantôt non.

La mesure des surfaces, plus importante que celle des longueurs, est aussi plus délicate.

Il faut distinguer celles de la queue, des ailes et du corps.

La surface de la queue se détermine très bien et très exactement par la longueur et la largeur moyennes.

La mesure de la surface de l'aile est la partie essentielle de cette étude. Aussi ne nous sommes-nous pas contentés de mesurer largeur

et longueur. Nous avons décalqué avec autant d'exactitude que possible les ailes de nos oiseaux, et c'est sur ce décalque que la surface a été mesurée.

Mais comment faire le décalque? Si l'on étend les pennes au maximum, aux deux extrémités, les pennes s'écartent et laissent entre elles des espaces digités qui ne peuvent compter comme surface de sustentation. Certains oiseaux, quand ils volent, n'écartent pas aussi largement leurs pennes. D'autres, au contraire, comme les Urubus, par exemple, les écartent à ce point que l'extrémité de l'aile est toute dentelée. Il fallait donc adopter une sorte de distension moyenne, dans laquelle les pennes soient distendues, mais non pas assez pour qu'elles s'écartent aux extrémités de l'aile. De là une certaine incertitude dans la mesure, puisque aussi bien nous ne pouvons faire entrer dans la mesure géométrique de la surface les dentelures terminales.

Reste alors à apprécier la surface de l'aile. Pour une précision rigoureuse il eût fallu des méthodes spéciales d'appréciation, par exemple l'emploi de papiers quadrillés, ou de planimètres, ou bien encore la mensuration par des pesées de la quantité de papier occulté par le décalque. Mais cette précision eût été assez inutile, ainsi qu'on le verra par la suite, et nous avons préféré la méthode géométrique.

Dans beaucoup de cas, par exemple chez les hérons, l'aile représente très sensiblement deux figures géométriques; à la base un rectangle très régulier; à l'extrémité un triangle isocèle. La ligne de séparation entre le rectangle et le triangle est la perpendiculaire à l'axe de l'aile, menée par l'articulation huméro-radio-cubitale. Alors la mesure est simple.

Dans d'autres cas l'aile est très sensiblement quadrangulaire, sauf à l'extrémité, qui est plus étroite. Alors la mesure se fait en ne prenant pas pour longueur la longueur maximale de l'aile, mais la longueur qui va de l'axe à l'extrémité moyenne des pennes, sans tenir compte des troisième et quatrième pennes qui dépassent un peu. Certes cette mesure est arbitraire, mais l'expérience nous a appris qu'on a ainsi des chiffres assez homogènes, et que les nombres obtenus en adoptant d'autres méthodes sont très sensiblement les mêmes.

Parfois l'aile à son extrémité basale est singulièrement étroite. Dans ce cas nous prenons trois mesures de largeur, une à la base, l'autre à la partie médiane, l'autre à l'extrémité, et nous adoptons pour largeur moyenne la moyenne arithmétique de ces trois largeurs. Là encore ce sont des mesures assez incertaines; mais, tout compte fait, comme il s'agit de cause d'erreurs qui se corrigent l'une par l'autre, il nous a paru qu'on pouvait se contenter de ces approximations.

Quant à ce qui est de la mesure de la surface du corps, elle est absolument défectueuse. Mais pour la théorie du vol elle n'a pas grande importance. Nous l'avons évaluée en supposant que le corps est un

losange dont le grand diamètre est représenté par la longueur du corps et le petit diamètre par la largeur. Soit l la longueur; m la largeur, nous adoptons comme mesure de surface $\frac{l \times m}{2}$.

A vrai dire le chiffre de la surface du corps est faible, par rapport à la surface des ailes, dont il ne représente pas plus qu'un dixième; souvent même c'est beaucoup moins. On verra plus loin que nos conclusions restent identiquement les mêmes, que nous prenions la surface alaire seule, ou la surface totale (ailes, queue et corps).

Quant à la détermination des espèces observées, elle a été facile dans beaucoup de cas, grâce à l'excellent ouvrage de E. A. Goeldi[1]. Nous avions, grâce aux indications fournies par les indigènes chasseurs qui nous accompagnaient, le nom populaire, brésilien, ou plutôt indien, des oiseaux tués, et, en se référant à la table de l'ouvrage de Goeldi, et à l'album illustré, il était facile de vérifier le nom latin de l'espèce. A vrai dire quelquefois nous n'avons pu déterminer l'espèce et même le genre avec certitude, en particulier pour les *Picapau*, qui semblent assez confusément décrits par les indigènes, et peu fidèlement représentés dans l'album de Goeldi. De même certain oiseau étrange, sorte de corbeau, mais bien différent du corbeau, n'a pas pu recevoir de détermination exacte. D'ailleurs, pour un ouvrage qui n'a aucune prétention zoologique, l'extrême précision dans la nomenclature des espèces observées n'a pas de prépondérante importance.

Avant d'aller plus loin, dans les conclusions qu'on peut déduire de ces chiffres, il convient de savoir jusqu'à quel point ils méritent créance : autrement dit il faut déterminer les limites de l'erreur.

Il est certain que nous ne sommes absolument pas garantis contre des erreurs systématiques; celles-là, nous ne les éliminons pas en prenant plusieurs déterminations sur la même espèce; mais, pour les erreurs particulières de mensuration,

1. Goeldi. *Album de Aves Amazonicas*. (Instituto Polygraphico de Zürich, I, 1905-1907.)

on peut les juger en comparant les chiffres obtenus sur divers individus d'une même espèce[1].

	R[2].	R'.	Écart p. 100 de R.	Écart p. 100 de R'.
1. Urubu	5,0	5,4	4	2
— . . .	4,8	5,5		
2. Larus (?)	4,7	5,0	8	6
— . . .	4,3	4,7		
3. Garrulus (?). . . .	3,8	4,2	6	2
— . . .	4,1	4,3		
4. Cassicus persicus .	4,1	4,5	0	4
— . . .	4,1	4,7		
5. Rhynchocyclus ol..	4,7	5,1	6	6
— . . .	4,4	4,8		
6. Chelidoptera . . .	4,8	5,0	0	2
— . . .	4,8	5,1		
7. Sicalia	3,2	3,6	2	0
— . . .	3,3	3,6		
8. Ammodromus. . .	3,8	4,0	10	6
— . . .	3,3	3,7		
9. Penelope j. . . .	4,7	5,6	6	6
— . . .	4,8	5,3		
— . . .	5,0	5,5		

Moyenne des écarts de $R = 4,5$ p. 100.
— — $R' = 3,5$ p. 100.

La moyenne générale des écarts individuels est donc de 4 p. 100. Ce qui paraît assez peu, vu l'insuffisance des procédés de mesure, et ce qui nous permet de dire que nos chiffres sont exacts, à 4 p. 100 près, sauf, bien entendu, le cas d'une erreur systématique, que d'ailleurs nous ne soupçonnons pas.

Il était important de faire cette constatation, pour établir que, si l'écart moyen est de 4 p. 100, l'erreur moyenne probable est de 2 p. 100: par conséquent insignifiante. L'écart maximum étant de 10 p. 100; l'erreur probable maximum sera de 5 p. 100.

On peut aussi comparer nos chiffres avec ceux que d'autres auteurs, mesurant des espèces voisines, ont obtenus.

1. Nous ne comparerons pas les *Herodias*, les *Hirondelles*, les *Leucophoyx*; car, selon toute vraisemblance, il s'agissait d'espèces différentes.

2. Nous appellerons R le rapport entre la racine carrée de la surface alaire et la racine cubique du poids; R', le rapport entre la racine carrée de la surface totale et la racine cubique du poids, en C. G. S.

Sur trois oiseaux de proie d'espèce différente, mais de poids voisins, on a :

P.		R.	R'.	Écart p. 100. R.	Écart p. 100. R'.
282	Falco kobeck Marey)	4,7	»	4	6
287	Rupiornis magnirostris (Ch. Richet). .	4,5	5,1		
290	Aster palumbarius (Mouillard). . . .	»	4,8		
	Sur deux Larus d'espèce différente on trouve :				
194	Larus atrisella (Ch. Richet)	4,3	4,7	2	»
197	Larus ridibundus (Harting)	4,4	»		

Sur trois Garrulus, on a :

P.		R.	R'.	Écart p. 100. R.	Écart p. 100. R'.
188	Garrulus glandarius (Legal et Reichel.	4,1	»	8	20
315	Garrulus (?) (Ch. Richet)	3,8	4,2		
291	Garrulus (?) (Ch. Richet.	4,1	4,3		
180	Garrulus glandarius (Mullenhoff). . .	4,2	5,3		

En somme, ces chiffres empruntés à tous les observateurs qui ont fait des mensurations de surface sont assez satisfaisants, sauf les chiffres de Mullenhoff qui donne, à ce qu'il nous a semblé, certainement à la surface du corps un chiffre trop élevé.

De ce tableau il se dégage d'abord un fait : c'est que le rapport (R) de la racine carrée des surfaces des ailes et du corps avec la racine cubique du poids ne varie pas beaucoup.

En effet sur 84 déterminations nous avons comme écart maximum :

Pour R (ailes) . . . . de 2,8 à 5,6
— R' (corps et ailes). de 3,1 à 6,3

C'est-à-dire un écart du simple au double. Ce n'est pas beaucoup, si l'on songe à la diversité de conditions d'existence des oiseaux divers, et à la diversité de leur taille, de 3000 grammes à 8 grammes.

Il faut analyser les chiffres extrêmes.

Le rapport le plus faible, de 2,8 (R) et de 3,1 (R'), se rencontre chez *Tinnamus guttatus*. Or cet oiseau est un gal-

linacé qui vole à peine. Au dire des personnes qui m'accompagnaient, il est tellement alourdi par son poids qu'il ne consent que rarement à s'envoler, faisant des bonds, plutôt que des vols, d'une centaine de mètres tout au plus.

Tout de suite après *Tinnamus* vient le Canard domestique dont le rapport $R = 3{,}1$. $R' = 3{,}5$. Il est clair que le canard domestique ne vole pas, ou vole si mal que cela ne peut compter.

Puis nous avons les petits oiseaux, qui peuvent parfaitement voler, avec des battements d'ailes rapides, *Sicalia flaveola :* 3,2 et 3,6.

Ce sont ces deux chiffres que nous adopterons comme étant les minima de surface.

Le rapport maximum (pour la surface alaire) est donné par le Rhamphastus ou Toucan. Et c'est là un fait bien intéressant. Le Toucan a un énorme bec (chez un Toucan de 340 grammes le bec pesait 45 grammes) qui, tant par sa surface que par son poids, rend le vol difficile, et exige certainement un grand effort pour vaincre la résistance de l'air, et pour compenser cette déviation du centre de gravité reporté en avant (beaucoup plus que chez les autres oiseaux) par suite de cette singulière conformation du bec.

Le rapport maximum (pour la surface des ailes et du corps) nous est donné par un grand oiseau de proie, Urubutinga (?) et est de 6,3 [1].

1. Dans l'excellent travail de Mullenhoff (Die Grösse der Flugfächen, *Archiv für die ges. Physiol.*, 1885, xxxv. 407-453), on trouve de nombreuses déterminations de R et de R' prises soit par l'auteur lui-même, soit par Harting, Legal et Reichel, Marey, Mouillard. Le minimum de R a été de 2.3 (*Fuligula clangula*) Mullenhoff ; le maximum de 6.0 (*Strix flammea*) Mullenhoff. Pour R' le minimum a été de 2.6 (*Anas ezecca*) Harting, et le maximum de 6.73 (*Strix flammea*) Mullenhoff.

Les chiffres que nous avons donc obtenus sont tous entre ces maxima et ces minima. Soit R, 2,8 au lieu de 2,3 (minimum) ; 5,6 au lieu de 6 (maximum). Pour R' 3,1 au lieu de 2,6 (minimum), et 6,3 au lieu de 6,7 (maximum).

Il paraît donc bien établi que ces relations entre la surface et le poids comportent une conclusion scientifique définitive.

Pour établir une moyenne générale entre les oiseaux dont nous avons pris les mensurations, nous éliminerons le *Tinnamus*, le *Canard domestique*, et le *Ramphastus* qui se trouvent dans des conditions tout à fait spéciales.

Nous allons maintenant établir que c'est le genre de vol et non le poids qui exerce son influence sur le rapport.

Faisons des groupes d'après le poids :

	En grammes.	R.	R'.
α	de 3 000 à 1 000	4,36	4,85
β	de 1 000 à 500	5,00	5,47
γ	de 500 à 200	4,45	4,94
δ	de 200 à 100	4,19	4,65
ε	de 100 à 50	4,10	4,76
η	de 50 à 8	3,72	4,00

Nous trouvons alors le chiffre suivant qui donnera la moyenne générale :

$$R = 4{,}34$$
$$R' = 4{,}75$$ [1]

On remarquera que pour les petits oiseaux la surface alaire et la surface totale paraissent faibles. Mais il ne nous paraît pas qu'on puisse en conclure que chez les petits oiseaux la surface, pour l'unité de poids, est moindre que chez les gros. Tout ce qu'il est permis de dire, c'est que les grands oiseaux sont en général de bons voiliers, tandis que les tout petits oiseaux, qui n'ont pas de grand vol à parcourir, ont moins de surface que le gros oiseau.

Ajoutons que les petits oiseaux battent rapidement des ailes, tandis que les grands oiseaux, tels que les Urubus, les oiseaux de proie et les Hérons, battent lentement des ailes,

Il n'y a, parmi les gros oiseaux, pour voler avec une faible surface et des battements rapides, que les palmipèdes, et ceux-là sont remarquables par leur faible surface,

1. Si donc l'on veut avoir la relation entre la surface totale et la surface alaire, elle sera donnée par le rapport $\frac{\sqrt{S}}{\sqrt{S'}} = \frac{4.34}{4.75}$. D'où $\frac{S}{S'} = 0{,}84$. Ce qui veut dire que, si la surface totale est de 100, la surface alaire sera de 84.

Cairina moschata. . . .	0,34	0,39
Phalacrocorax vigua. . .	0,38	0,40
Zebrilus pumilus	0,32	0,35
Plotus anhinga.	0,39	0,40
Aramides chiricota . . .	0,35	0,38
Moyenne. . . .	0,358	0,384

Voilà donc de gros oiseaux dont les rapports *R* et *R'* sont très faibles. Ils compensent la faiblesse de leur surface par la rapidité de leur battement d'aile, et ils ne planent que très rarement.

On peut d'ailleurs démontrer autrement que ce n'est pas par la taille, mais par la nature de leur vol, qu'il y a chez les divers oiseaux un rapport différent.

Si en effet nous prenons des oiseaux d'espèces différentes, mais de formes assez homogènes quant à la nature de leur vol, les hérons, cicognes, grues, ardéas, etc., nous avons des poids très différents et des rapports très semblables.

	P.	*R.*	*R'.*	*R.*	*R'.*
Herodias	1 293	4,3	4,8		
—	858	5,0	5,4	4,9	5,3
—	837	5,4	5,8		
—	424	5,1	5,6		
Leucophoyx . .	288	5,1	6,2		
—	170	4,5	4,9	4,9	5,4
—	168	4,8	5,4		

Il n'y a donc pas, chez les oiseaux de mêmes groupes adonnés au même genre de vie, et par conséquent pratiquant le même mode de vol, de différence inhérente à la différence de taille.

En comparant à nos chiffres ceux qu'ont obtenus d'autres auteurs pour des oiseaux de la même famille, nous trouvons :

P.			*R.*	*R'.*
9 500	Grus	(De Lucy).	4,4	»
3 300	Ciconia	(Legal et Reichel). .	4,3	»
2 140	—	(Mouillard).	»	6,1
1 410	Ardea	(Lendenfeld.	5,3	»
615	—	(Mouillard).	»	5,0
365	Ibis	(—).	»	4,9
318	Ardetta	(—).	»	5,3

Moyenne de $R = 4,7$

— $R' = 5,3$

Ces chiffres sont exactement corroborés par les nôtres et permettent de donner la formule de surface des Ardéacés :

$$R = 4,8$$
$$R' = 5,3$$

Pour les oiseaux de proie, nous trouvons aussi des chiffres bien homogènes :

P.		*R.*	*R'.*
1 450	Urubu.	5,0	5,4
1 298	—	4,8	5,5
687	Heterospizias . . .	5,5	5,8
503	Pulsatrix.	5,5	5,6
293	Urubutinga. . . .	5,5	6,3
287	Rupiornis	4,5	5,1
230	Milvago.	4,9	6,5
133	Glaucidium. . . .	5,4	5,8
	Moyenne. . .	5,14	5,62

En prenant quelques-uns des chiffres donnés par les autres auteurs, nous retrouverons le coefficient élevé des oiseaux de proie, et toujours sans qu'on puisse le voir influencé par la taille de l'animal.

P.			*R.*	*R'.*
8 150	Otogyps	(Mouillard)	»	5,2
7 500	Gyps	(—)	»	5,2
4 900	Haliaetus	(Mullenhoff). . . .	4,6	5,3
1 535	Vultur	(Marey).	4,9	»
1 705	Neophron	(Mouillard).	»	5,4
900	Buteo	(Mullenhoff)	5,3	6,2
800	Astur	(—)	4,2	4,9
640	Milvus	(Mouillard).	»	4,7
250	Strix	(Mullenhoff)	6,0	6,7
250	Accipiter	(—)	4,2	5,2
147	Falco	(Marey).	4,4	»

Moyenne de $R = 4,8$
— $R' = 5,4$

En prenant la moyenne générale; on a, pour les oiseaux de proie, en chiffres ronds :

$$R = 5,0$$
$$R' = 5,5$$

On pouvait supposer *a priori* que chez les oiseaux de proie le rapport serait très élevé. En effet il est évident que l'oiseau qui poursuit les autres doit voler plus rapidement qu'eux. Sans cela il ne parviendrait jamais à les saisir, et mourrait de faim. De fait le petit oiseau, menacé par les rapaces, ne se risque jamais dans les espaces de l'air. Il n'affronte pas une lutte de vitesse où il serait certainement vaincu, et échappe aux agresseurs en se cachant dans les branches des petits arbustes ou le feuillage touffu des arbres ; car, pour ne pas endommager ses ailes (qui lui sont nécessaires dans leur intégrité), l'oiseau de proie se hasarde rarement à attaquer les oiseaux branchés au milieu des feuilles.

On remarquera que les oiseaux nocturnes, Glaucidium, Stryx, se signalent par une voilure plus grande peut-être que celle des rapaces diurnes. Est-ce parce que le mouvement de leurs ailes doit être silencieux et, par conséquent, plus lent ?

Le rapport chez les hirondelles est très élevé aussi :

	R.	*R'.*
	4,3	4,8
	4,4	5,1
	4,6	4,9
	4,1	4,8
Moyenne. . . .	4,35	4,9

Marey a trouvé $R' = 4{,}2$, et Lendenfeld, pour six déterminations d'hirondelles pesant 20 grammes a trouvé 4,0.

Chez les mouettes, goélands, nous avons trouvé :

P.		*R.*	*R'.*
281	Larus ridibundus	4,5	4,9
260	—	4,7	5,0
243	—	4,8	5,2
194	Larus atrisella	4,3	4,7
158	—	4,7	5,0
	Moyenne.	4,6	5,0

D'autres auteurs ont donné :

P.			R.	R'.
12700	Diomedea exulans[1]	(PETTIGREW). . . .	»	5,7
232	Larus melanocephalus	(MOUILLARD) . . .	»	5,4
	— argentatus	(HARTING).	4,0	»
	— ridibundus	(—).	4,4	»
355	Larus canus	(LEGAL et REICHEL).	4,7	»
2880	Procellaria gigantea	(MOUILLARD). . . .	»	4,3
500	Puffinus kuhlii	(—). . . .	»	4,7
116	Sterna hirundo	(LEGAL et REICHEL).	4,2	»
53	— minuta	(—).	3,6	»
174	— cantiaca	(—).	4,6	»

Moyenne de $R = 4,25$
— $R' = 5,00$

Les mouettes et les hirondelles ont donc très sensiblement le même rapport, et il est intéressant de constater que leur vol est très semblable.

Chez les palmipèdes au contraire le rapport est très faible :

	R.	R'.
Cairina moschata.	3,4	3,9
Phalacrocorax vigua.. . . .	3,8	4,0
Zebrilus pumilus.	3,2	3,5
Plotus anhinga.	3,9	4,0
Aramides chiricota.	3,5	3,8
Moyenne	3,58	3,84

Les chiffres des autres auteurs sont encore plus faibles :

P.			R.	R'.
2020	Anser cinereus	(MOUILLARD)	»	3,9
606	Anas	(LEGAL et REICHEL)..	3,0	»
880	— boschas	(MULLENHOFF). . . .	2,7	3,6
275	— crecca	(HARTING)	»	2,6
925	— clypeata	(MOUILLARD)	»	3,0
297	— querquedula	(—)	»	3,4
		Moyenne.	2,85	3,1

Ce sont là des chiffres manifestement plus faibles encore que les nôtres, et qui semblent prouver que chez les Palmi-

1. C'est l'Albatros; l'oiseau volateur le plus lourd qu'on connaisse.

pèdes ce sont les canards qui ont le moins de surface alaire ou troncale par rapport à leur poids.

Nous pouvons à un certain point de vue grouper les oiseaux, d'après leur vol, de la manière suivante :

α surtout planeurs
β surtout rameurs
γ indifféremment rameurs et planeurs.

Notons que tous les oiseaux planeurs sans exception peuvent être des rameurs. Ils sont forcés d'être des rameurs quand ils ont à monter vite, ou en l'absence de vent, ou quand ils veulent s'enfuir. Mais le vol ramé est chez eux si laborieux qu'ils ne peuvent le soutenir longtemps. L'Urubu, par exemple, excellent type de planeur, donne bien rarement plus de 3 ou 4 ou 5 battements d'aile successifs. Après ces 5 battements d'aile, il a acquis assez de vitesse pour planer, et il plane.

Les oiseaux de proie donnent des battements d'aile assez longtemps; ils sont cependant surtout planeurs, tandis que le héron est surtout rameur.

La mouette et l'hirondelle, quand il n'y a pas de vent, rament; mais, dès que le vent est assez fort, elles usent du vent, et par des variations angulaires de leur surface de sustentation se dirigent là où elles veulent.

Quant aux petits oiseaux, ils planent rarement. Mais, s'il y a du vent, tous, sans exception, peuvent planer, quoiqu'ils en usent rarement.

Les canards et palmipèdes ne planent pas.

On voit que, pour planer, c'est-à-dire *pour se maintenir dans l'air, sans battements d'ailes, contre le vent, et avec un vent faible*, il faut, selon toute vraisemblance, un rapport assez élevé, plus élevé que pour la moyenne des divers oiseaux, rapport que nous dirons, en chiffres ronds, égal à 0,50.

Quant au minimum de surface, il est, bien évidemment,

assez variable, suivant la rapidité du battement des ailes. L'insecte a des ailes très petites, et il compense la faiblesse de cette surface par une extrême rapidité dans le battement d'ailes. L'oiseau-mouche bat des ailes si rapidement qu'on ne peut compter leurs battements ; c'est-à-dire que le nombre dépasse 10 par seconde : la persistance (sur la rétine) de l'image des ailes en mouvement fait qu'on voit l'oiseau comme entouré d'un léger nuage. Il demeure immobile au-dessus des fleurs, comme enveloppé par cette gaze légère que forme le frémissement onduleux de ses ailes. Nous avons vu des oiseaux-mouches, mais nous n'avons pas pu en avoir à notre disposition, sauf l'*Eupotomen amacrura*, qui est de taille relativement élevée, quoiqu'il appartienne à la famille des oiseaux mouches. Il a un rapport normal de 0,42.

Nous avons alors essayé de savoir, si l'on ramène la surface totale de l'oiseau à un rectangle, dont le grand côté serait égal à l'envergure, quel serait le petit côté de ce rectangle. Mais, pour rendre la comparaison facile, il faut faire égal à 1 le grand côté.

Appelons A le grand côté du rectangle alaire, et B le petit côté : nous avons S (surface totale) $= AB$. Par conséquent $B = \frac{S}{A}$. En le comparant au rectangle semblable dont A' est égal à 1, nous avons $\frac{A}{A'} = \frac{B}{B'}$. A' par définition étant 1, nous avons $A = \frac{B}{B'}$: d'où $B' = \frac{B}{A}$; et par conséquent $B' = \frac{S}{A^2}$. Donc, en divisant la surface totale par le carré de l'envergure, on a le petit côté du rectangle alaire dont le grand côté égale un mètre.

Nous avons mensuré à ce point de vue 53 individus. Soit le grand côté du rectangle (envergure) = 1 mètre, le petit côté du rectangle a été en moyenne de 0,223, avec un maximum de 0, 354 (*Ortalis guttata*) et un minimum de 0,092 chez la mouette.

Nous ne pouvons donner ici, *brevitatis causa*, les chiffres où est indiqué le rapport entre la surface alaire et la surface caudale. Il est extrêmement variable, puisqu'il

va de 2,1 à 47,4. Si nous avions eu des paons, la queue eût été plus grande encore, ou des dindons, ou des oiseaux de paradis. Aussi bien paraît-il évident que la queue n'est pas uniquement un organe destiné au vol. Elle constitue chez nombre d'espèces une décoration, un attribut sexuel, d'ornement et de parure.

Restent alors les nombreuses autres espèces, présentant un rapport moyen de 9,2. C'est-à-dire que, si la surface des ailes est de 100, la surface caudale sera voisine de 9.

Toutefois il sera bon de ne prendre que les oiseaux bons voiliers, qui nous intéressent plus particulièrement à cause de l'aviation, et il faudra éliminer les oiseaux volant mal, et plus ou moins incapables de voler en planant pendant longtemps.

Ne prenons donc pour établir le rapport de la queue aux ailes que les oiseaux dont le rapport (entre la surface alaire et le poids) est supérieur ou égal à 0,48. Nous avons les chiffres suivants :

R.	Rapport de la queue aux ailes.	*R.*	Rapport de la queue aux ailes.
6,8	4,5	4,5	5,8
6,7	2,8	9,7	13,9
6,3	10,6	2,9	6,9

La moyenne, qui résulte d'ailleurs de chiffres très peu homogènes, est de 6,8. Chiffre intéressant qui nous indique à peu près quelle doit être la surface de la queue, envisagée uniquement comme gouvernail, chez les grands et les petits oiseaux.

Il s'ensuit cette conséquence que, si l'on veut construire une machine volante se rapprochant plus ou moins de la machine volante naturelle, admirable, qu'est l'oiseau, il faudra pour 100 de surface alaire adopter une surface de 6,8 pour le gouvernail.

Nous avons vu plus haut que le rapport de la surface totale à la surface alaire est de 100 à 84. Si donc on fait la

surface caudale = 7, on a à peu près 9 pour la surface troncale. Telles seront donc à peu près les proportions de surface chez l'oiseau bon voilier.

Surface totale	= 100	Surface troncale	= 9
— caudale	= 7	— alaire	= 84

Il n'est donc pas de relation entre la plus ou moins grande surface alaire, et la largeur du rectangle alaire.

Au contraire il semble bien que les ailes étroites soient l'attribut des volateurs dont le vol est souple et apte à de fréquents virages. Les mouettes et les hirondelles évoluent avec une vitesse et une mobilité exceptionnelles, changeant de direction à chaque instant pour la poursuite d'une proie, proie fugace et mobile aussi, et qui échapperait toujours, si l'oiseau qui poursuit ne pouvait faire de rapides et audacieux virages.

Or chez les mouettes et les hirondelles, le petit côté du rectangle alaire est petit : 0,1 chez les mouettes ; 0,17 chez les hirondelles. Il est petit aussi chez les palmipèdes (*Zebrilus*, *Phalacrocorax*, *Plotus*) : chez les Ardéacés il semble assez petit aussi.

Chez les oiseaux de proie nous avons les proportions suivantes :

Glaucidium.	0,246
Urubu	0,210
Urubu	0,206
Urubutinga.	0,202
Heterospizias. . . .	0,183
Rupiornis	0,176
Pulsatrix.	0,169
Moyenne. . .	0,199

soit de 0,20, alors que chez les autres oiseaux il est de 0,23 environ.

Nous pouvons aussi établir les données suivantes pour la largeur de l'aile chez les palmipèdes :

Canards	0,186
Plotus	0,129
Phalacrocorax	0,150
Zebrilus	0,098
Moyenne	0,14

ce qui nous donnera :

Moyenne générale.	0,225	Palmipèdes	0,140
Oiseaux de proie	0,200	Mouettes	0,100
Hirondelles	0,170		

En résumé l'oiseau pour voler a un rapport moyen de 0,43. Il peut voler, grâce à des battements d'ailes rapides, avec 0,30 de rapport de surface. Mais pour planer il lui faut près de 0,50, avec une surface caudale représentant 7 p. 100 de la surface alaire.

Ce sont ces chiffres que les aviateurs devront bien considérer dans la construction de leurs machines, certainement moins parfaites que les machines animales.

XII

L'HUMORISME ANCIEN ET L'HUMORISME MODERNE

DISCOURS PRONONCÉ AU CONGRÈS DE PHYSIOLOGIE DE VIENNE

(23 septembre 1910)

Lorsque notre famille de physiologistes se trouve réunie dans un congrès un peu solennel comme celui-ci, après une absence de trois ans, nous avons beaucoup de choses à nous dire, car l'activité de la recherche physiologique est intense, et il faudrait mentionner les réels progrès qui ont été accomplis après trois ans de labeur. Il serait donc désirable que dans cette première séance les faits nouveaux établis par les physiologistes fussent exposés devant vous. Aussi, lorsque votre illustre président m'a fait le grand honneur de me désigner pour prendre la parole le premier, ai-je tout d'abord pensé à vous donner un rapide compte rendu des travaux effectués depuis 1907. Mais bien vite je me suis dit qu'une telle exposition serait plutôt une revue analytique

qu'un discours académique et relèverait du livre plus que de la parole.

Alors j'ai préféré — ce qui n'est pas moins téméraire — remplacer une analyse technique par une étude de synthèse, une vue d'ensemble sur les tendances de la physiologie contemporaine.

*
* *

De même que le voyageur, au cours de sa route, après avoir terminé une assez longue étape, s'arrête un instant pour regarder en arrière, mesurant des yeux l'espace qu'il a franchi, et le chemin qui lui reste à parcourir encore; de même nous pouvons nous demander où nous sommes arrivés et d'où nous sommes partis. Nous avons le droit, — le devoir même, — de chercher dans quelles voies va évoluer la science qui nous est si chère, la physiologie, si utile au bonheur de l'homme, la physiologie à laquelle tous ici nous consacrons notre enseignement et nos recherches.

Or il m'a paru, tout bien considéré, que les conceptions physiologiques d'aujourd'hui pouvaient s'exprimer par un mot très ancien, et un peu démodé peut-être, l'*humorisme*.

Nous sommes tous à l'heure actuelle, consciemment ou inconsciemment, des humoristes; c'est-à-dire que nous regardons la constitution chimique de nos humeurs comme étant la base de tous les phénomènes biologiques, et nous entendons ce mot d'humeurs dans le sens le plus général; car nous ne pensons pas seulement aux humeurs circulantes ou sécrétées, comme le sang, la bile, le lait, l'urine et le suc gastrique; mais encore aux liquides qui entrent dans la composition de nos tissus, autrement dit à toutes les substances chimiques *dissoutes* dont l'organisme vivant se compose.

C'est par l'évolution chimique des substances contenues dans les liquides plasmatiques que se constitue la vie des êtres. Et, en concevant la vie sous cette forme, nous ne fai-

sons que suivre une très ancienne tradition. De tout temps, on a attaché à la composition des humeurs une importance fondamentale. L'humorisme a été la préoccupation non seulement des physiologistes, mais encore et surtout des médecins.

Car les deux sciences ont toujours été solidaires. Les médecins de toutes les époques, et aujourd'hui peut-être plus que jamais, vont chercher leurs pratiques et leurs théories dans les enseignements de la physiologie. Peu importe qu'ils l'avouent ou qu'ils s'en défendent ; ils suivent l'impulsion que l'expérimentation donne aux sciences biologiques.

Nous sommes les créateurs, les novateurs, les révolutionnaires, et ils se conforment à nos conceptions. Tant mieux, si ces conceptions sont exactes, tant pis si elles sont erronées : les théories médicales sont toujours le reflet des théories physiologiques contemporaines. Médecine et physiologie se confondent. Hippocrate, Galien, Van Helmont, les maîtres de l'humorisme, n'ont pas cru devoir séparer les théories de la vie et les théories de la maladie.

Et nous devons faire de même, énergiquement, résolument. Il n'y a pas deux biologies, celle du malade et celle de l'homme sain.

Toute l'œuvre admirable de la pathologie expérimentale contemporaine, nous avons donc le droit de la réclamer comme un chapitre de la physiologie. Je sais bien que la pathologie expérimentale et la physiologie sont enseignées dans des chaires différentes ; mais vous avouerez que cela n'a aucune importance. La méthode est la même : le but est le même. La méthode, c'est toujours et partout la méthode expérimentale. Le but, c'est toujours et partout la connaissance des phénomènes biologiques.



L'humorisme des anciens est bien singulier. Pour Hippocrate, et, à quelques nuances près, pour Galien, la vie dépend

des humeurs. Si elles sont en bon état, c'est la santé. Si elles se corrompent, c'est la maladie. Vous voyez que rien n'est plus simple.

Quelles sont ces humeurs?

Chose étrange! HIPPOCRATE, GALIEN, et tous les médecins qui ont suivi pendant seize siècles, décrivent des humeurs qu'ils n'ont jamais connues, que personne n'a jamais vues et ne verra jamais; car elles n'existent pas. Il y a le sang, la bile, l'atrabile et la pituite.

Le sang et la bile ont une existence réelle. Soit. Mais l'atrabile, qui cause la mélancolie, où est-elle? Et cette extraordinaire pituite, cet étrange liquide qui est la cause des tumeurs, des rhumatismes et de la cacochymie, où est-elle? Qui la verra? Qui l'a vue? Et que dire alors de cette bizarre classification des humeurs en quatre groupes, dont deux sont absolument imaginaires?

Il faut en venir aux grands anatomistes du XVIIIe siècle pour que la vérité se dégage de ces nuages : il faut arriver à HARVEY et à DESCARTES, pour que l'expérience triomphe de l'érudition.

Mais, ce qui est vraiment extraordinaire, ce qui dépasse tout ce que nous pouvons rêver, c'est que pendant seize cents ans, tous les médecins, tous les physiologistes soient restés enfermés dans cette incompréhensible erreur des quatre humeurs cardinales. Par quel prodige l'esprit de conservation et de routine a-t-il pu masquer à ce point la vérité? Les savants, les médecins d'autrefois n'étaient pourtant pas d'intelligence inférieure à celle des savants et des médecins d'aujourd'hui. Et ils acceptaient, sans preuve aucune, des théories enfantines! ils ne savaient pas voir des faits très simples, et ils voyaient des choses très compliquées qui, non seulement n'existaient pas, mais n'avaient même pas de vraisemblance.

N'y a-t-il pas vraiment de quoi être un peu inquiet sur le sort réservé à notre œuvre? Sommes-nous bien assurés que

nos conceptions ne seront pas dans quatre cents ans traitées avec mépris par nos successeurs? Il est donc prudent de ne pas être trop sévères pour le passé, car nous disposerons à l'indulgence ceux qui viendront après nous.

Avec les anatomistes italiens de la Renaissance, l'orientation de la physiologie a changé. Malgré les impuissants efforts de Van Helmont, l'humorisme fut remplacé par le mécanisme. On crut que l'anatomie devait guider la physiologie, sa servante. La dissection et l'ouverture des cadavres devinrent la base de la médecine et de la physiologie. Avec Willis, Winslow, Morgagni, l'humorisme fut à peu près abandonné.

Et après tout, c'était justice. Comment pouvait-il avoir quelque apparence de réalité, puisque la chimie n'était pas née.

Elle naquit, comme vous le savez, avec Lavoisier. Et en même temps que la chimie, apparurent la médecine et la physiologie.

Plus j'étudie l'histoire de la physiologie, plus je considère Lavoisier comme le grand initiateur. Il est inutile de vous parler ici de son œuvre immense. Je me contenterai de vous l'indiquer en un mot, qui la résume toute. Lavoisier a compris, découvert et démontré que *la vie est un phénomène chimique*.

Aussitôt tout s'éclaire. On comprend la cause de la chaleur animale, la raison d'être de la respiration, de l'alimentation; on conçoit ce qu'est l'énergie; on introduit le grand principe de la transformation des forces dans la biologie générale; et on peut prévoir que décidément l'humorisme va triompher; car les transformations chimiques dont les organismes sont le siège, vont se confondre avec le principe vital lui-même, devenu superflu.

Malgré Galien, Descartes, Harvey, Haller, la physiologie commence avec Lavoisier.

*
* *

La grande révolution scientifique qui a créé la chimie n'a pas porté ses fruits tout d'abord. Il y a eu des périodes d'incertitude, d'hésitation, pendant lesquelles la physiologie et la médecine, sa fidèle compagne, au cours de ce glorieux xixe siècle, si fécond en découvertes, ont oscillé sans savoir exactement de quel côté devait venir la lumière.

Et en effet, de même que les anatomistes de la Renaissance avaient dirigé la biologie du côté de la dissection, de même les micrographes, avec leurs microscopes de plus en plus parfaits, ont semblé entraîner la physiologie vers l'histologie, l'histogenèse, la morphologie cellulaire. Or, quoique de précieuses découvertes aient été faites sur la structure des cellules, quoiqu'on ait pu décrire leurs formes, les transformations de leurs plus minuscules granulations, de manière à finalement considérer la cellule, cet élément qui paraissait si simple, comme un monde extrêmement compliqué, il semble cependant que tous ces progrès de la morphologie n'ont guère élucidé aucune des questions fondamentales de la physiologie.

Les plus grands physiologistes ont à diverses reprises insisté sur cette impuissance de l'anatomie, même de la plus fine anatomie microscopique, à élucider la modalité des fonctions. C'était une idée chère à Magendie, à Claude Bernard surtout, lequel répétait sans cesse que l'histologie ne peut rien, ou presque rien, pour la physiologie, et que la connaissance d'une forme n'implique nullement celle d'une fonction.

On ne peut guère exagérer dans ce sens. Même quand nous savons décrire minutieusement la forme d'une cellule et le réseau complexe des diverses granulations qui la constituent, nous n'en voilà pas beaucoup plus avancés pour connaître son rôle. Qu'il y ait dans une cellule nerveuse

cinq ou six groupes de matières diversement colorables, en quoi pourrons-nous déduire de cette apparence les quantités d'oxygène que la cellule nerveuse consomme, déterminer les conditions de l'acte réflexe et les lois de son irritabilité? Supposons que nous ayons approfondi dans tous ses détails la structure de la fibre musculaire, quels enseignements en pourrons-nous obtenir sur la forme de la contraction musculaire? Une heure de myographie nous instruira davantage.

Heureusement les physiologistes ne se sont pas laissé séduire par le mirage du microscope : ils ont fait de la physiologie en physiologistes et non en histologistes; par l'expérimentation, non par la morphologie. Ni Claude Bernard, ni Helmholtz, ni Ludwig ne se sont refusés à en admettre l'usage, bien évidemment, mais ils ont toujours proclamé que cet usage était restreint. Toujours ils ont préféré l'expérience à l'observation. Ils ont toujours mieux aimé analyser une fonction que de décrire une forme. C'est pour cette cause qu'ils ont fait de si nobles découvertes, car l'histologie d'un organe ne permet pas à elle toute seule de pénétrer le rôle de cet organe.

Peut-être la médecine a-t-elle été moins sage que la physiologie. Elle a cru que l'anatomie microscopique, normale ou pathologique, allait tout éclaircir; et elle n'en a retiré, nous sommes forcés de le reconnaître, à peu près aucun profit. Toute l'histoire de la pathologie cellulaire, malgré le génie de Virchow, n'a abouti qu'à un échec assez lamentable. Deux ou trois expériences de Pasteur ont plus fait pour rénover la médecine que cinquante ans d'anatomie pathologique.

Et si je parle de Pasteur, comme je pourrais parler de ses éminents successeurs, R. Koch et Ehrlich, et de tous les bactériologistes d'aujourd'hui, c'est que la pathologie expérimentale se confond de plus en plus avec la physiologie pour s'écarter, de plus en plus, de l'anatomie pathologique. Ce

n'est pas l'observation microscopique des formes bactériennes ou cellulaires qui nous a donné ces merveilleuses découvertes, par lesquelles la médecine ancienne a été bouleversée. Car vraiment toutes les parties de la médecine ont été régénérées. Étiologie, pathogénie, hygiène, thérapeutique, ç'a été une révolution sans précédent dans l'histoire des sciences. Et ces progrès furent dus uniquement à l'expérimentation, c'est-à-dire à la méthode des physiologistes. La morphologie des bactéries a bien peu d'importance quand on la compare à la biologie des bactéries.

Pourtant, aux débuts de la bactériologie, on paraissait s'éloigner définitivement de l'humorisme. Mais d'importants travaux ont bien vite établi qu'il fallait, en fin de compte, revenir à l'analyse biologico-chimique, c'est-à-dire à l'humorisme, pour comprendre l'évolution des microbes. Ç'a été d'abord la belle découverte de Roux, établissant que les symptômes produits par les microbes, quand ils vivent et évoluent dans les corps vivants, sont plus ou moins identiques aux symptômes provoqués par les substances chimiques que contiennent ces microbes. En injectant les produits solubles que sécrètent les microbes de la diphtérie, on reproduit les symptômes de la maladie diphtérique due à la pullulation des microbes diphtériens. Quelque temps après, je montrais, avec Héricourt, qu'on trouve dans le sang des animaux immunisés des substances chimiques capables de conférer l'immunité. Et ç'a été le principe de la sérothérapie, si brillamment appliquée, deux ans plus tard, par Behring, à la diphtérie. Et, de toutes parts, avec une ardeur incomparable, les expérimentateurs, médecins et physiologistes, sans se demander s'ils faisaient de la médecine ou de la physiologie, ont approfondi les fonctions chimiques du sang et lui ont découvert des propriétés multiples, dont la complication augmente chaque jour. C'est l'humorisme triomphant, l'humorisme dans sa plus rigoureuse acception.

Ainsi vous voyez que, quoique la physiologie ait été de tout temps attachée à l'humorisme, la médecine a oscillé pendant longtemps entre des tendances contraires, tour à tour se tournant vers l'anatomie, l'histologie et la morphologie bactérienne, mais revenant finalement à l'humorisme, comme le lui indiquaient les physiologistes.

Il est à peine besoin de vous dire que cet humorisme moderne diffère profondément de l'humorisme ancien. Pour vous faire comprendre mieux l'abîme qui sépare la science contemporaine et les conceptions du passé, je voudrais vous exposer en un résumé très simple, que je tâcherai de présenter sous la forme de lois, les principales données de l'humorisme d'aujourd'hui.

A vrai dire, je me reproche un peu d'employer le mot prétentieux de lois. Ce ne sont pas des lois, mais bien des généralisations de faits. Il n'y a pas là, comme aux temps d'Hippocrate et de Galien, des théories plus ou moins indémontrables, mais bien des faits positifs, démontrés et incontestés.



La première loi de l'humorisme moderne est la suivante qui se dégage nettement d'un nombre imposant de faits :

Les quantités de substance qui entrent en jeu dans les réactions physiologiques sont souvent en si faibles proportions qu'on peut les dire impondérables.

Or ceci mérite tout d'abord une définition de ce qui est pondérable. La limite nous en est fournie par la sensibilité de nos balances. On pèse avec quelque certitude encore un dixième de milligramme, quoique ce soit déjà une mesure assez délicate ; mais on ne peut guère aller plus loin. Et quand il s'agit d'un centième de milligramme, nulle balance ne peut l'apprécier. Pourtant nous pouvons parler d'un centième, d'un millième, d'un millionième de milligramme ;

car, en dissolvant un milligramme dans un litre, on a dans un centimètre cube un millième de milligramme; en le dissolvant dans un mètre cube, on a pour un centimètre cube le millionième de milligramme. Mais nul réactif chimique, si sensible qu'il soit, ne peut déceler une substance quand elle a été amenée à ce degré extrême de dilution. Et cependant certaines réactions physiologiques nous permettent de démontrer que ces substances prodigieusement diluées ne sont pas inactives. Je vais vous en donner quelques exemples.

En cherchant quelle est l'action des sels métalliques sur la fermentation acide du lait, transformation du lactose en acide lactique, j'ai pu, par l'emploi de procédés acidimétriques délicats, apprécier des différences très faibles pour les quantités d'acide contenues dans les liquides qui avaient fermenté; par exemple, savoir que dans certains laits la quantité d'acide était 100, et que dans d'autres elle était de 100,5. Cette faible différence ne signifierait rien, si l'on se contentait d'analyser deux flacons : le flacon A 100, le flacon B 100,5. En effet de multiples influences, impossibles à déterminer exactement, peuvent fort bien, dans le flacon dont l'acidité est de 100,5, avoir accéléré quelque peu la fermentation. Mais si, au lieu d'employer seulement deux flacons, j'en emploie 2000, soit 1000 flacons du lait A et 1000 flacons du lait B, et que je trouve en moyenne, entre les laits A et les laits B une différence de 0,5 p. 100, j'en pourrai conclure en toute certitude qu'il y a dans les flacons B une influence, laquelle n'est pas négligeable, qui accélère la fermentation.

Il m'a été donné d'établir que parfois des quantités de sels métalliques répondant à l'effroyablement petite dose du dix millionième de milligramme par litre (pour les sels de vanadium, par exemple) n'étaient pas sans quelque action sur la fermentation lactique. Ce chiffre est vraiment tout à fait extraordinaire ; car le dix-millionième de milligramme

dépasse en infimité tout ce que nous avons coutume de considérer. Et cependant le ferment lactique est sensible, nettement sensible, à cette étonnante dilution. Et, comme il y a dans un litre de lait qui fermente cent mille milliards de cellules, et peut-être davantage, il s'ensuit que la quantité de vanadium qui agit sur chaque cellule est indiquée par une fraction de gramme où il y aurait 25 zéros.

Tous les métaux agissent à peu près comme le vanadium, notamment le thallium et le baryum. On peut alors se demander s'il s'agit d'une action chimique, ou d'une action autre, d'ordre physique, plus ou moins analogue à celle du radium, par exemple. Mon regretté ami P. Curie m'a jadis donné un peu d'émanation du radium, c'est-à-dire un gaz en proportion si faible qu'il est impondérable (et même cette émanation est-elle un gaz?). En tout cas cette émanation, déjà très diluée quand Curie me l'a donnée, a pu être mélangée à mille fois son volume d'air sans cesser d'exercer une action sur le ferment lactique. Il y a donc lieu de se demander si cette action des sels métalliques dilués, celle de l'émanation du radium (à laquelle on compare maintenant l'action des eaux minérales), est d'ordre chimique ou d'ordre physique. N'y a-t-il pas là quelque transformation d'énergie?

Quand l'action chimique se transforme en d'autres énergies, elle devient, dans certains cas, perceptible à nos sens, même quand elle est très faible. Ainsi la lumière d'une vive flamme d'acétylène, qui brille pendant une seconde, ne représente guère qu'un centigramme de carbone, et pourtant elle est perçue à 1 kilomètre de distance, c'est-à-dire sur un espace d'un millimètre carré faisant partie d'une sphère dont le rayon est d'un kilomètre. La minime quantité d'énergie lumineuse, alors dégagée par un dix milliardième de milligramme de carbone, est encore perçue par notre rétine.

A vrai dire, rien ne nous permet de supposer que ces

phénomènes ne sont pas d'ordre chimique ; car nous ne savons pas quelle est pour les cellules vivantes la limite de sensibilité aux actions chimiques. Tout ce que nous pouvons dire, c'est que cette sensibilité est extrême. Par exemple, on ne peut guère supposer que la sensibilité olfactive soit due à une excitation autre que chimique. Une odeur est perçue quand quelques particules de substance matérielle arrivent au contact de la muqueuse olfactive, et ce contact est nécessaire. Mais quelle infinie petitesse! Comment calculer la quantité de matière qu'un lièvre laisse derrière lui en traversant une prairie? C'est assez, cependant, pour qu'un chien, deux heures après, puisse retrouver sa trace. Berthelot a constaté qu'en faisant passer un courant d'air assez rapide sur l'iodoforme, l'odeur de l'iodoforme est très nettement perçue dans l'air qui a passé, et cependant le poids d'iodoforme reste à peu près le même, quoique son odeur soit perçue dans chacun des millions de litres qui ont été à son contact. Berthelot avait coutume de citer un autre fait du même ordre, d'interprétation plus incertaine. Quand on frotte légèrement du cuivre, une certaine odeur caractéristique se dégage, et pourtant le cuivre ne perd pas de son poids.

W. Engelmann a fait une bien curieuse expérience. Certains infusoires contiennent dans leur cellule quelques granulations de chlorophylle. Or, si l'on fait vivre ces infusoires dans un liquide contenant des bactéries et qu'on les éclaire d'un rayon solaire pendant une seconde seulement, aussitôt on voit toutes les bactéries se précipiter vers l'infusoire chlorophyllien. C'est que la minuscule quantité de chlorophylle, éclairée pendant une seconde, a décomposé une parcelle de l'acide carbonique dissous, et dégagé de l'oxygène qui attire les bactéries.

Il s'agit là d'une quantité impondérable. Mais elle a suffi pour que les bactéries se précipitent avec violence vers ce cent milliardième de gramme d'oxygène qui s'est dégagé.

Les quantités d'iode qui se trouvent dans le sang sont en si petite quantité qu'on ne peut les doser. Souvent même on ne peut en déceler les traces. Cependant, cet iode, qui se trouve en proportions impondérables dans le sang, peut être, par le corps thyroïde, séparé, isolé, accumulé, de sorte qu'il existe une combinaison iodée bien définie dans la glande.

De même j'ai constaté que certains protozoaires marins (*Suberites domuncula*) contiennent 20 p. 100 de fer dans leurs cendres, et cependant c'est à peine si l'eau de mer contient d'infiniment petites traces de fer.

Et quant à l'adrénaline, sécrétée par les glandes surrénales et certainement déversée dans le sang, à quelles doses minuscules se trouve-t-elle dans le sang des veines surrénales?

*
* *

Toute la chimiotaxie nous révèle l'action des quantités infinitésimales. Et, dans cette chimiotaxie, l'histoire des spermatozoaires est tout spécialement intéressante. S'ils sont attirés par l'ovule, c'est assurément par une force chimiotaxique. L'expérience directe prouve qu'ils sont d'une extrême sensibilité aux actions chimiques les plus faibles.

Si on les met au contact d'une goutte d'acide malique dont la dilution est au millième, ils sont attirés aussitôt. Or ils ne progressent que parce qu'il y a une différence d'acidité entre la quantité d'acide qui se trouve à la tête et celle qui se trouve à la queue du spermatozoïde. Cette différence, si l'on songe à la petitesse de l'organisme cellulaire, dépasse elle-même en petitesse tout ce que nous pouvons imaginer.

Pour le dire en passant, l'embryologie, qui était restée jusqu'à présent une science presque uniquement morphologique, et dans laquelle l'humorisme ne semblait guère devoir jouer aucun rôle, est entrée, elle aussi, dans sa pé-

riode humorale. Et tout de suite de grands résultats ont été obtenus. Les admirables recherches de Delage ont établi le fait de la parthénogenèse chimique. L'influence chimique, ou osmotique, ce qui est à peu près la même chose, de certains sels métalliques, même très dilués, sur la maturation de l'œuf, est maintenant très bien démontrée.

De sorte que la chimie, c'est-à-dire l'humorisme, régit aussi bien la pénétration du spermatozoïde dans l'ovule que la maturation de l'œuf et son développement embryogénique. *Les lois de la chimie, qui gouvernent la vie de l'adulte, gouvernent aussi sa naissance.*

Certes on est étonné quand on voit une seule cellule, par sa prolifération, être l'origine de cet immense agrégat de cellules diverses, qui est l'adulte; mais l'étonnement est plus grand encore si l'on réfléchit que ce développement est le résultat d'un conflit chimique, conflit de subtances rigoureusement spécifiques, puisque la fécondation ne se fait pas entre des espèces différentes, et impondérables, puisque la quantité absolue est si petite qu'elle dépasse les limites de notre entendement.

* * *

L'expérimentation avec les toxines nous fournit des exemples tout aussi remarquables. Permettez-moi, à ce propos, de vous parler d'un fait que j'ai découvert il y a quelques années, et que j'ai appelé l'*anaphylaxie*. Grâce à l'ardeur et au talent avec lesquels, de toutes parts, on étudie cette nouvelle loi de physiologie générale, elle a pris une grande importance en physiologie, et surtout en pathologie.

L'anaphylaxie, c'est le contraire de la protection (phylaxie).

Si l'on injecte une substance albuminoïde, une toxine par exemple, dans le système circulatoire d'un animal,

l'animal, au lieu d'être par cette première injection protégé contre une nouvelle injection de cette même toxine, est devenu plus sensible. Supposons que la dose mortelle soit de 1 centigramme : l'injection du dixième de cette dose, soit de 1 milligramme, ne le rendra pas malade, ou à peine. Mais, un mois plus tard, — car il faut à peu près un mois pour que l'état anaphylactique s'établisse, — il est devenu tellement sensible qu'une dose de 1 milligramme suffit pour le tuer, en développant immédiatement des accidents formidables.

Donc la première injection a provoqué un état qui est le contraire de la protection, l'anaphylaxie.

La sensibilité de certains animaux, et notamment des cobayes, à cette injection première, anaphylactisante, est tout à fait extraordinaire.

Deux physiologistes américains, Rosenau et Anderson, ont fait à cet égard une bien étonnante expérience. Ils injectent à des cobayes une substance inoffensive, le sérum de cheval, et ils constatent que le sérum de cheval anaphylactise quelquefois à la dose d'un cent millième de centimètre cube. Autrement dit, un cobaye, qui a reçu il y a un mois un cent millième de centimètre cube de sérum de cheval, n'est plus tout à fait le même qu'un cobaye normal. Il meurt en quelques minutes si on lui injecte une quantité de sérum de cheval tout à fait inoffensive pour un cobaye normal.

Or, dans le sérum de cheval, la substance chimique, albuminoïde, qui produit l'anaphylaxie, est probablement en assez faible proportion ; il n'y a peut-être qu'un millième de substance active, peut-être moins encore. Par conséquent, un milliardième de gramme est encore une quantité active.

Un autre physiologiste américain, M. Vaughan, a pu extraire de l'ovoalbumine une substance chimique, albuminoïde, cristallisable, qui anaphylactise aussi à la dose du milliardième de gramme.

Ce n'est pas seulement par l'anaphylaxie que se constatent ces influences de minimes quantités de substance.

Avec l'hémolyse, que les beaux travaux de Hamburger, de Bordet, et de beaucoup d'autres physiologistes, ont rendue si précise, on voit clairement que des proportions minuscules de certaines matières chimiques déterminées ont une activité puissante.

L'injection d'une toxine produit toujours dans l'organisme de l'animal injecté deux substances, une antitoxine (anticorps) et une toxogénine (la substance active de l'anaphylaxie) ; or ces anticorps et ces toxogénines sont presque absolument spécifiques. Ce n'est pas là le moins curieux chapitre de leur histoire. A chaque antigène répond par l'organisme la formation d'un anticorps spécial. A la diversité des antigènes répond la diversité des anticorps sécrétés. La tyrosinase d'origine végétale et la tyrosinase d'origine animale semblent identiques, et cependant, comme l'a montré mon ami C. Gessard, l'antityrosinase végétale n'est pas la même que l'antityrosinase animale.

Rien ne peut mieux donner une idée de cette spécificité rigoureuse que l'application de l'anaphylaxie aux recherches médico-légales.

M. Uhlenhuth a donné sur ce point des expériences très nettes. Quelques gouttes de sang, d'origine inconnue (homme, chien, lapin, bœuf, cheval, mouton, tortue, poule, ou cobaye), sont injectées à neuf cobayes. Un mois après, on injecte à chacun de ces cobayes du sérum, soit d'homme, soit de chien, soit de lapin, etc. Un seul meurt : c'est celui qui a, je suppose, reçu du sang de cheval. On peut alors conclure, en toute certitude, que le sang, d'origine inconnue, injecté, il y a un mois, aux neuf cobayes, était du sang de cheval.

On a même pu faire une assez amusante constatation. Avec une momie égyptienne vieille de plus de trois mille ans, on a fait un extrait aqueux de quelques tissus, pour

l'injecter à des cobayes, et un mois après on a vu que ces cobayes étaient anaphylactisés pour des albumines humaines, ce qui nous permet d'en déduire cette conclusion — fort vraisemblable d'ailleurs — qu'il y a trois mille ans la constitution chimique des êtres humains ressemblait fort à la constitution chimique des hommes d'aujourd'hui.

*
* *

On pourrait citer bien d'autres faits encore; mais en voilà assez pour vous avoir persuadé que des quantités très faibles de substance ont une activité biologique considérable.

Essayons de dégager ce qui est la conséquence de ces faits.

Tout d'abord, c'est que les méthodes d'études vont différer des méthodes anciennes.

Jusqu'à présent, pour étudier une substance, on la déterminait chimiquement : on essayait de l'isoler, de la préparer dans un état de pureté relative. Maintenant une nouvelle chimie biologique est née : c'est celle des impondérables. *Chimie des impondérables!* Voilà deux mots qui semblent terriblement contradictoires ! Car la chimie procède surtout par la balance, et nous voici contraints à étudier des corps que la balance ne peut pas connaître.

La chimie des impondérables devient alors forcément la chimie des fonctions (en donnant, bien entendu, à ce mot de fonctions un tout autre sens qu'à la chimie des fonctions en chimie organique). C'est la chimie des fonctions biologiques des humeurs.

Assurément, il y a quelque péril à étudier des corps qu'on ne peut isoler, à leur donner des noms, à décrire leurs propriétés, sans les avoir vus, sans les avoir le moins du monde isolés, en sachant au contraire qu'ils sont mélangés à un grand nombre de corps similaires.

Péril réel, auquel il faut songer d'autant plus que nous avons vu Hippocrate, Galien et les plus anciens maîtres décrire des humeurs qui n'existaient que dans leur imagination.

Pourtant, nous ne sommes plus ici dans des hypothèses, mais dans des expériences positives. Voici 1 centimètre cube de sérum qui contient, outre les substances normales du sérum, déjà invraisemblablement complexes, une substance anticoagulante, une substance anaphylactisante ou toxogénine, une substance antihémolytique, une lipase, une glycase, une antitoxine diphtérique, une antitoxine tétanique. Même, si le malheureux animal, dont on veut préparer le sérum, est capable de résister à d'autres injections d'antigènes, son sérum pourrait contenir bien d'autres anticorps en plus (sérum polyvalent).

Il s'ensuit que ces impondérables, variant avec l'espèce injectée, avec la substance qu'on a injectée, peut-être même avec la quantité de substance injectée, sont sans doute en nombre immense, semblables et non identiques. *Ces impondérables sont aussi des innombrables.*

Ce serait une œuvre impossible que de vouloir isoler ces diverses substances, dont les propriétés sont très voisines, quoique certainement un peu différentes. Il faudra donc se résigner à étudier par les méthodes biologiques, et non plus par les méthodes chimiques ordinaires, cette goutte de sang qui est tout un monde, et qui possède des propriétés bien caractérisées, qu'une sagace et savante expérimentation peut nous révéler.

***

Nous ne sommes encore qu'au début de cette chimie des impondérables et des innombrables fondée sur l'analyse des fonctions biologiques, et pourtant nous pouvons déjà prévoir quelques-unes de ses conséquences. Elle nous conduit immé-

diatement dans un domaine qui jusqu'à aujourd'hui était resté à peu près inexploré, à savoir *la physiologie des individus*.

Jusqu'à aujourd'hui on avait fait presque uniquement la physiologie de l'espèce. On essayait de savoir les conditions d'existence des lapins, chiens, cobayes, chats, et on supposait — ce qui est à peu près exact — que les divers individus d'une même espèce étaient identiques. Ce qui est vrai pour un lapin, disait-on, sera vrai aussi pour un autre lapin, de même taille, de même sexe, de même alimentation, de même pelage.

Cette identité n'existe pas. Il n'y a pas dans la vaste forêt deux feuilles qui soient identiques. Deux animaux ne sont jamais identiques. Il existe entre eux certainement des différences, aussi bien au point de vue anatomique qu'au point de vue fonctionnel. Aussi sera-t-il très intéressant aux physiologistes de chercher, plus qu'ils ne l'ont osé encore, à préciser ces caractères différentiels, à faire en un mot la physiologie de l'*individu* après avoir fait la physiologie de l'*espèce*. Déterminer dans quelles limites sont variables les individus d'une même espèce, ce sera assurément une étude des plus fructueuses, aussi bien pour la physiologie que pour la médecine.

Par leurs caractères psychologiques, les individus d'une même espèce diffèrent. C'est un fait que nous savons depuis longtemps, et qui, par conséquent, ne nous étonne plus. Les différences sont d'autant plus accentuées que le développement mental est plus intense. Dans l'espèce humaine, les différenciations psychologiques, qui donnent à chaque individu un caractère spécial, sont extrêmement fortes. Nous avons chacun une personnalité absolument séparée de toutes les autres personnalités humaines. La mémoire, qui a fixé chez chacun de nous le souvenir d'événements dissemblables, accentue encore cette diversité intellectuelle que nous apportons en naissant. Nous n'en sommes nullement

surpris ; car, dès le début de la pensée, nous avons compris que notre *moi* était différent des autres *moi*, par le caractère, la volonté, les goûts, les sentiments, les souvenirs.

Nous avons donc tous, les uns et les autres, notre individualité psychologique. Mais — ce qu'on n'a pas suffisamment considéré — nous avons aussi notre individualité humorale. *Chacun de nous est différent des autres hommes, non pas seulement par sa mentalité, mais encore par sa constitution chimique.*

Comme nos humeurs contiennent un nombre énorme de substances diverses et voisines, impondérables, et certainement en proportions différentes chez les différents individus, et, certainement aussi, présentes chez les uns, et absentes chez les autres, il s'ensuit que la diversité humorale n'est pas moindre que la diversité psychologique. Plus on analyse les fonctions chimiques du sang chez les divers individus, hommes ou animaux, plus on y trouve de différences individuelles. Si, jusqu'à présent, on a identifié des liquides homologues appartenant à des animaux de même espèce, c'est parce qu'on n'avait pu en faire qu'une analyse insuffisante.

Nos procédés chimiques sont trop imparfaits et grossiers pour nous révéler ces différences. Mais nous pouvons cependant affirmer qu'elles existent. Le sang et les humeurs d'un individu vacciné il y a dix ans diffèrent du sang et des humeurs d'un individu non vacciné. Mais sera-t-il jamais possible de déterminer et d'isoler cette substance que la vaccination a fait naître en notre organisme ? Chaque maladie, chaque intoxication, peut-être même chaque irritation nerveuse, peut-être même chaque alimentation spéciale, ont provoqué dans le sang la formation, la destruction peut-être, d'une certaine substance, et ont laissé leur trace matérielle, chimique, une trace que les années ne feront pas disparaître.

De même qu'il y a chez chaque individu le souvenir psychologique des faits particuliers, caractéristiques, qui se

sont présentés jadis à sa conscience, de même il y a chez lui le souvenir humoral de toutes les injections et de toutes les infections antécédentes.

Ces infections étant diverses chez chaque individu, en intensité, en qualité et en durée, il s'ensuit que chaque individu est différent des autres par les propriétés chimiques de son sang.

Vainement on objecterait que ces différences sont dues non aux substances dissoutes dans le sang, mais aux leucocytes, et que c'est par les modalités de la phagocytose que se différencient les individus. En dernière analyse, la phagocytose peut se ramener à un phénomène chimique. Les leucocytes n'ont d'activité que par les ferments qu'ils sécrètent : c'est par leur chimisme qu'ils opèrent; de sorte que la diversité des phagocytes ne peut guère être qu'une diversité de composition chimique.

On aurait pu espérer trouver par l'étude de l'anaphylaxie un moyen de reconnaître la diversité humorale des individus. Je l'ai essayé, mais ç'a été sans succès.

Voici comment j'ai procédé :

J'ai cherché à voir d'abord combien on pouvait transfuser à un animal du sang d'un animal de même espèce, et j'ai vu qu'on pouvait injecter à un chien 10 p. 100 de son poids de sang complet de chien. Un mois après, à ce chien transfusé, j'ai injecté encore 10 p. 100 du sang du même chien transfuseur. S'il y avait eu *anaphylaxie individuelle*, il y aurait eu à la seconde injection des accidents que la première injection n'aurait pas donnés; comme on les eût observés, par exemple, si, au lieu d'injecter deux fois du sang de chien, on avait injecté deux fois du sang de cheval. Mais le résultat de ces expériences d'anaphylaxie *homogène* a été, dans son ensemble, négatif.

Cela n'infirme en rien le fait d'une individualité humorale très caractérisée, car l'anaphylaxie, malgré toute sa précision, est encore, somme toute, un procédé assez grossier.

*
* *

En définitive, et pour en conclure relativement à ce que nous appelons la première loi de l'humorisme, nous pouvons déclarer que d'innombrables substances existent dans nos humeurs à dose infinitésimale et impondérable, que, malgré leur proportion infime, elles jouent un rôle considérable dans les phénomènes biologiques, enfin qu'étant en proportions diverses chez les divers individus elles donnent aux humeurs de chaque individu un caractère personnel par lequel il diffère de tous les individus de son espèce. Nous sommes donc complètement des humoristes ; car nous ne pouvons guère supposer que l'action de ces minimes quantités s'exerce par des phénomènes d'ionisation ou d'osmose. Quelle que soit l'importance de l'osmose, elle ne se fait plus sentir quand il s'agit de millionièmes de gramme. C'est donc par voie chimique que ces substances agissent, encore que nos connaissances soient très incertaines sur la manière dont s'opèrent des réactions chimiques dans des dilutions aussi fortes.

Nous pouvons pressentir les modalités suivant lesquelles s'effectuent ces réactions d'impondérables. Des faits remarquables, très fermement établis par Bayliss et Starling, relatifs à la fonction de quelques glandes, et notamment du pancréas, nous permettent de le prévoir.

La trypsine pancréatique n'a aucune puissance digestive. Et en effet peut-on comprendre qu'il existe dans une cellule quelque substance digérant la cellule même ?

Aussi le suc pancréatique, recueilli isolément, avec des précautions minutieuses, sans mélange avec d'autres liquides, est-il dépourvu de toute activité digestive. Donc les cellules pancréatiques ne contiennent pas de ferment. Mais elles contiennent un *proferment*, une *protrypsine*, laquelle, sous l'influence d'actions chimiques diverses, et notamment de

l'*entérokinase* intestinale, va devenir tout à fait active. La substance chimique active A est donc précédée par une substance chimique inactive A′, qui est sa génératrice ; et A′ se transformera en A quand on la mettra en présence d'une autre substance B′, également inactive lorsqu'elle n'est pas en présence de A. On aura alors la réaction suivante qui est très simple : $A' + B' = A$.

Il est probable que les quantités de B′ nécessaires pour déterminer la réaction sont très faibles ; même il est possible que dans cette réaction B′ ne disparaisse pas.

J'ajoute que probablement, par suite de l'immense nombre de ces substances, toutes les variétés de réaction pourront s'observer. Peu importe. Il n'en reste pas moins une loi très importante.

L'activité d'un liquide résulte du conflit de deux substances qui, isolées, sont inactives.

Telle est la seconde loi de l'humorisme, sur laquelle j'appelle toute votre attention, car elle est de généralité très grande.

Remarquez d'abord qu'elle s'applique aussi au phénomène de la fécondation. Les deux cellules, c'est-à-dire, en dernière analyse, les deux liquides protoplasmatiques, mâle et femelle, n'ont aucune activité s'ils sont isolés. Réunis, ils sont actifs et reproduisent l'être. Les phénomènes hémolytiques sont dus à l'action de deux substances dont on a pu séparément étudier les propriétés. Les phénomènes de l'anaphylaxie sont dus de même à l'action combinée de deux substances qui, isolées, sont impuissantes, à savoir l'*antigène* qui est en soi (à dose faible) inefficace, et la toxogénine qui apparaît dans le sang de l'animal anaphylactisé, toxogénine dont l'injection d'antigène a provoqué la lente formation, toxogénine qui est en soi absolument inefficace, et non toxique, puisque aussi bien les animaux anaphylactisés vivent longtemps en parfaite santé, toxogénine qui devient un terrible poison, mortel en quelques secondes, lorsqu'elle

rencontre l'antigène, lequel est inoffensif, en soi, lui aussi.

Nous trouvons un exemple saisissant de l'action combinée de deux substances inactives dans une expérience bien connue de tous les physiologistes, depuis Claude Bernard. L'amygdaline, des amandes amères, est un corps assez innocent ; de même l'émulsine, qui n'est guère plus toxique. Or, si l'on injecte une petite quantité d'émulsine à un animal qui a reçu de l'amygdaline, des accidents immédiats, foudroyants, vont apparaître, car le corps résultant du conflit chimique entre l'amygdaline et l'émulsine, tous deux inoffensifs, sera un poison redoutable : l'acide cyanhydrique.

Toutes les fois qu'on a expérimenté avec soin sur les ferments et les toxo-albumines, si voisines des ferments, ç'a été pour constater que, dans les organismes, c'est à l'état de proferments et de protoxines qu'existent ferments et toxines. La cellule ne peut sécréter qu'une substance inoffensive pour la cellule ; il serait absurde de supposer qu'elle va produire ce qui est capable de la tuer ou de la dissoudre.

Donc elle ne sécrète qu'une substance innocente, douée de propriétés fermentatives ou toxiques à peu près nulles. Mais cette substance innocente, qui n'est ni hémolytique, ni glycolytique, ni lipolytique, ni névrolytique, pourra le devenir, quand elle va rencontrer sur son chemin une autre substance également innocente. Et le résultat de la réaction sera, suivant la nature des deux corps entrant en jeu, la production d'une substance hémolytique, glycolytique, lipolytique ou névrolytique.

Si le plus souvent nous agissons sur des ferments actifs et des toxines actives, c'est que nous n'avons pas su préparer les protoxines et les proferments. En effet, ces corps préparatoires sont probablement d'une extrême instabilité, se transformant en toxines véritables et ferments véritables sous des influences chimiques très faibles, plus faibles que nos réactifs de laboratoire, réactifs violents et brutaux dont l'action n'est pas ménagée.

Aussi, presque toujours, pour arriver à connaître ces proferments, sommes-nous forcés d'étudier les liquides organiques intacts, sans leur avoir fait subir de manipulations. La préparation et l'isolement de ces corps les fait disparaître, et, à mesure qu'on les purifie, on les voit s'évanouir, comme l'or disparaissait jadis du creuset des alchimistes.

Nous parlions tout à l'heure de la chimie des *impondérables* et des *innombrables :* nous voici arrivés à la chimie des *instables*. Et certes les difficultés sont immenses ; mais c'est l'intérêt de la science que chaque pas fait en avant nous mène dans une région dont l'exploration est plus laborieuse et plus incertaine.



Cette instabilité des substances chimiques humorales ou cellulaires, il faut maintenant lui donner son nom réel, son vrai nom physiologique : c'est l'*irritabilité*. Être instable, c'est être apte à se modifier par l'influence des actions extérieures les plus faibles ; c'est donc être irritable aux actions extérieures, mécaniques, physiques, chimiques. Toute l'irritabilité, c'est-à-dire presque toute la physiologie, a pour base l'instabilité chimique des corps qui constituent l'être vivant.

Ainsi, d'une part, une substance est active, quoique la proportion en soit faible ; d'autre part, pour la formation de cette substance par le conflit de deux substances longuement préparées à l'avance, une très légère excitation, chimique ou autre, suffit. Ces deux lois en entraînent nécessairement une troisième ; *des phénomènes de grande intensité vont pouvoir éclater immédiatement lorsqu'une cause chimique, même très faible, interviendra.*

Cette cause chimique, minuscule, infime, mais dégageant des effets soudains et puissants, c'est le système nerveux qui va les produire.

Ainsi, probablement, se peut expliquer cet admirable phénomène qui, avec raison, a attiré l'attention de tous les physiologistes : l'action du système nerveux sur les sécrétions. Un des maîtres de la physiologie, le grand Pflüger, dont nous regrettons ici la perte récente, avait, il y a bien longtemps, cherché à trouver des terminaisons nerveuses pénétrant dans les cellules sécrétantes. Mais cela n'est pas nécessaire pour comprendre le phénomène de l'excitation glandulaire. Il n'est pas besoin de supposer que le protoplasma nerveux entre en contact direct avec le protoplasma glandulaire. Il suffit d'admettre qu'une minuscule réaction fermentative se produise dans le tube nerveux depuis son origine jusqu'à sa terminaison, de proche en proche comme une traînée de poudre, avec une rapidité de 30 mètres par seconde, et qu'à l'extrémité apparaisse une minime quantité de substance apte à agir chimiquement sur les cellules sécrétantes. L'impondérabilité et l'instabilité des substances chimiques de nos organes suffisent à expliquer cette action.

Et peut-être est-ce par un mécanisme analogue que les nerfs agissent sur les muscles, et en déterminent la réaction. Qui sait même si les actions compliquées de l'âme, actions réflexes ou volontaires, sentiments ou émotions, ne sont pas des phénomènes chimiques, eux aussi, comme Lavoisier l'avait déjà pressenti dans une parole célèbre ?... Mais je ne veux pas me laisser entraîner dans des hypothèses. Qu'il me suffise d'avoir établi que l'irritabilité de nos tissus est la conséquence nécessaire, fatale, des deux lois fondamentales de l'humorisme : impondérabilité et instabilité.

Vous voyez donc qu'il ne faut pas chercher à mettre en opposition les théories humorales et les théories nerveuses, puisque l'irritabilité, qui régit les fonctions du système nerveux est, elle-même, un phénomène humoral. Et, par une concaténation admirable, le système nerveux retentit à chaque instant sur la constitution chimique de nos humeurs, de même que la constitution chimique de nos hu-

meurs retentit à chaque instant sur le système nerveux.

Dans les nerfs comme dans les humeurs, c'est la chimie qui gouverne tout. *L'être vivant est un mécanisme chimique, et peut-être n'est-il rien de plus.*

En tout cas, la complication en est effrayante, et nous serions à bon droit épouvantés, si nous n'avions pas devant nous l'exemple de nos glorieux prédécesseurs. Avec des ressources bien inférieures aux nôtres, avec des instruments imparfaits, obsédés par des théories ridicules, ils ont fini par dégager quelques vérités plongées dans un océan de ténèbres.

Il est vrai qu'ils n'ont pas toujours été modestes, et qu'ils ont cru bien souvent tenir la vérité, alors qu'ils ne tenaient que l'illusion et l'erreur.

*
* *

Là encore, que leur exemple nous serve de leçon. Soyons hardis dans les hypothèses. On ne l'est jamais assez. Mais soyons aussi très prudents quand nous affirmons. Car ce qui constitue le vrai savant, c'est qu'*il unit à l'extrême audace dans l'hypothèse l'extrême rigueur dans la conclusion.* Surtout, que notre patience ne se lasse pas. La Nature est rebelle, et ne laisse pas le premier venu, dès la première heure, lui arracher ses secrets. On ne parvient à les connaître, ces terribles secrets, que par fragments et au prix de longs et laborieux efforts.

Je n'ai pas besoin de vous le rappeler, Messieurs, à vous qui avez voué une vie de désintéressement à l'étude des grands problèmes de la vie. Ce n'est donc pas à vous que je parle. Mais je parlerai tout de même ; car je voudrais que ma faible voix fût entendue plus haut et plus loin.

La science, aujourd'hui, ne peut progresser sans de grands sacrifices pécuniaires. La science coûte cher. Instruments et laboratoire, personnel et matériel, la dépense aug-

mente chaque jour à mesure que les difficultés de la recherche vont en augmentant. Il faut donc que les pouvoirs publics, et que l'opinion publique, supérieure aux gouvernements, comprennent enfin qu'il faut fournir à la physiologie des armes nécessaires.

Et pourtant, hélas ! on ne nous accorde que de misérables subsides, et ce sont d'autres armes qu'on amasse de toutes parts. Jamais la folie militaire n'a sévi aussi durement qu'aujourd'hui. Tout ce qu'il y a d'énergie dans les peuples, énergie en hommes et énergie en argent, est consacré à nourrir des haines absurdes et des rivalités fratricides. *La guerre, la guerre qui ruine et désole les hommes, la guerre prend tout, et la science, la science bienfaisante et féconde, la science n'a que des restes.*

Incroyable et lamentable erreur qui, de tout temps, a pesé sur les destinées humaines. Aujourd'hui plus lourdement que jamais. En voulez-vous un exemple éclatant ? Le voici.

Une admirable découverte vient d'être faite. L'homme a pu arriver à construire des machines volantes, à se soutenir et à se diriger dans l'air, à traverser les espaces aussi rapidement et aussi facilement que l'oiseau. Nous avons quelque droit, ici, Messieurs, à être fiers d'une telle conquête, puisque ce sont les physiologistes qui ont ouvert la voie aux frères Wright. Je puis en parler devant vous, Monsieur le président S. Exner, qui avez fait de si belles études sur le vol des oiseaux. Et pourquoi n'évoquerais-je pas le souvenir d'un grand physiologiste, mon maître Marey, qui, avec sa profonde sagacité, avait deviné le triomphe de l'aviation ? Et pourquoi ne dirais-je pas aussi, non sans quelque orgueil, je l'avoue, qu'avec mon ingénieux ami V. Tatin, nous avons, en 1890, construit et lancé le premier aéroplane ? Donc l'aviation a eu pour point de départ la physiologie : elle est sortie des laboratoires de physiologie, et il était bon de le rappeler ici, dans cette réunion de physiologistes.

Eh bien ! les pauvres hommes sont à ce point abêtis par leur fureur belliqueuse que la conquête de l'air par la science et l'industrie humaines leur a suggéré aussitôt cette idée triomphale que l'aéroplane était un merveilleux engin de guerre. Ils se sont donné la tâche généreuse de transformer un instrument de pacification en une machine meurtrière ; et alors, surexcitées par d'ineptes journaux, les opinions publiques ont redoublé de violence guerrière.

Devant cette immense folie humaine nous avons, mes chers collègues, un grand devoir.

C'est parce qu'ils sont encore des ignorants que les hommes civilisés d'aujourd'hui sont aussi belliqueux que des sauvages. Luttons donc contre l'ignorance et préparons le règne de la science. La science unit les peuples. Elle ne connaît point les frontières. La science rend l'existence plus douce, moins cruelle. Et elle a droit au respect de tous ; car elle prépare aux hommes à venir un monde moins barbare.

Honneur donc à la science et à notre science ! Honneur à la physiologie, qui combat les misères, les erreurs et les douleurs des hommes.

XIII

DE LA LOI BIOLOGIQUE
QUI GOUVERNE
LA TOXICITÉ DES CORPS SIMPLES

Par M. Charles Richet.

I

Exposé.

La relation entre la toxicité des corps simples et leurs propriétés chimiques n'a pas été trouvée encore. Mes recherches de 1881-1886, après les tentatives de Blake et de Rabuteau, sont restées infructueuses. De même, les recherches plus récentes de Mathews et de Robertson[1] n'ont abouti à aucun résultat pouvant être présenté sous la forme d'une loi.

Il m'a semblé qu'on pouvait trouver la raison de cette toxicité, non pas dans les propriétés chimiques des corps,

1. Voir pour la bibliographie : T. Brailsford Robertson. Ueber die Verbindungen der Proteine mit anorganischen Substanzen und ihre Bedeutung für die Lebensvorgänge. *Ergebnisse der Physiologie*, X, 1910, 322.

mais dans leurs relations avec la vie des êtres. Il est des substances très répandues dans la nature, dans les eaux et dans la terre : elles sont inoffensives. Il est d'autres substances plus rares, ou tout à fait insolubles : elles sont toxiques.

Autrement dit, les corps abondants sont innocents. Les corps rares sont offensifs. Nous examinerons à la fin de ce mémoire quelles conclusions téléologiques on en peut tirer. Nous voulons d'abord établir le fait lui-même.

II

Méthode.

La méthode est très simple. Il ne s'agit pas, en effet, de mesurer le pouvoir toxique en étudiant l'action d'une substance sur un organisme complexe, pourvu d'un système nerveux plus ou moins perfectionné, et de cellules très différenciées : de pareilles déterminations conduiraient à des conclusions assez étranges, et ne comportant pas de loi générale. Par exemple l'oxyde de carbone n'est toxique que pour les animaux possédant de l'hémoglobine ; la strychnine n'agit que sur les êtres pourvus de cellules nerveuses. Il faut prendre des organismes simples monocellulaires, pour pouvoir conclure à une action toxique qui soit générale.

Le ferment lactique a de grands avantages à cet effet ; car le dosage de l'activité du ferment est un simple dosage acidimétrique, très rapidement et correctement effectué, et on peut admettre comme évident que l'activité vitale du ferment est exactement proportionnelle à l'acidité de la liqueur.

On peut faire, en mettant 25 centimètres cubes de lait dans chaque tube, une cinquantaine d'expériences par jour ; et par conséquent très vite avoir des chiffres nombreux et exacts.

La liqueur lactée était du lait ordinaire non bouilli, non

stérilisé, mélangé à son volume d'eau distillée, additionné de 0 01 par litre de phénolphtaléine, et de quelques gouttes de lessive de potasse en quantité suffisante pour donner à la liqueur une teinte nettement rose pâle.

Le dosage se faisait, au bout d'un temps variable, par une solution de soude contenant 2 grammes de NaOH par litre.

La disposition de l'expérience est très simple aussi. Soit un corps dont on recherche la toxicité, sans la connaître déjà : le lait non dilué est mélangé avec une solution de titre A. La solution est $\frac{A}{2}$. Puis ce lait est additionné de son volume de lait dilué : le titre sera $\frac{A}{4}$; et ainsi de suite.

$$\frac{A}{2} \quad \frac{A}{4} \quad \frac{A}{8} \quad \frac{A}{16} \quad \frac{A}{32} \quad \frac{A}{64}$$

Le dosage de ces liqueurs, au bout de vingt-quatre heures, donnera une première indication approximative sur la toxicité de A, et on pourra ensuite, par des expériences ultérieures, préciser davantage la dose toxique.

J'ai pris comme mesure (très arbitraire) de la toxicité la quantité de sel diminuant de moitié l'activité de la fermentation.

Soit le tube témoin ayant une acidité de 100; si, pour du lait mélangé à des quantités variables de sulfate de cobalt, par exemple, nous trouvons

pour	25	de cobalt	Ac = 0
—	12	—	Ac = 25
—	6	—	Ac = 45
—	3	—	Ac = 90

nous conclurons que la limite de toxicité est entre 6 et 3 : même on peut supposer qu'entre 6 et 3 la progression de 45 à 90 est régulière, et que de 6 à 3 de cobalt par litre il y a une acidité croissant de 45 à 90, soit de 45 pour 3 de cobalt, soit 1 d'acide répondant à $\frac{3}{45}$ de cobalt. Alors l'acidité de

50, encore qu'elle n'ait pas été mesurée directement, sera voisine de $6 - \frac{3}{45} \times 5$, c'est-à-dire $6 - 0{,}33$; ce qui permettra de dire que la dose toxique limite du cobalt est 5,66.

Mes travaux déjà anciens sur la toxicité des métaux alcalins, et toutes les recherches contemporaines sur l'osmose, ont établi en toute évidence que les actions chimiques sont proportionnelles aux poids moléculaires; par exemple qu'on peut et même qu'on doit comparer l'action de 42 grammes de chlorure de lithium (LiCl) à l'action de 74 grammes de chlorure de potassium (KCl). La seule difficulté qui se présente est de savoir si, quand la molécule a deux atomes de métal K^2SO^4, on peut la comparer à la molécule n'ayant qu'un atome de métal. Cependant, afin de rendre tous nos chiffres homogènes, nous prendrons toujours le poids moléculaire comme unité, même quand il y aura un, deux ou trois atomes de métal dans la molécule.

A vrai dire, dans l'étude que nous faisons ici, cela est sans grande importance; car la comparaison ne peut porter que sur des métaux ayant même atomicité.

Il importe de séparer les données relatives tantôt à une fermentation de 12-16 heures, tantôt à une fermentation de 40-44 heures, et même plus prolongée. De là, deux séries de chiffres que nous ne confondrons pas.

Les quantités d'acide lactique formé, évaluées en poids absolu de NaOH, varient entre 1^{gr}, 5 et 5 grammes par litre.

Tous les chiffres donnés pour indiquer les concentrations des solutions employées sont exprimés en dix millièmes de molécules gramme par litre de la liqueur lactée. Ainsi, le poids de la molécule de LiCl étant 42, si j'écris LiCl (5 000), cela veut dire $\frac{5000}{10000}$ de molécule gramme, soit 0 mol. 5 par litre, soit 21 grammes de LiCl par litre de lait.

Je ne donnerai pas ici tous les chiffres obtenus, pour ne

pas allonger inutilement ce mémoire. D'abord je me contenterai de citer quelques exemples, choisis parmi les plus nets; puis je donnerai la moyenne des diverses expériences qui permettent d'établir la toxicité comparée des divers sels. (Je rappelle que, par définition arbitraire, je dénommerai dose toxique la dose qui diminue de moitié l'acidité de la liqueur lactée, et par conséquent l'activité vitale du ferment lactique.)

III

Exemples comparatifs[1].

(L'acidité des témoins est toujours supposée égale à 100.)

EXEMPLE I

Dose moléculaire par litre.	$Ca (C^2H^3O^2)^2$.	$Sr (C^2H^3O^2)^2$.
930	116	75
1 240	108	50
1 650	96	35

EXEMPLE II

	$Zn (SO^4)$.	$Cd (SO^4)$.
100	41	»
50	87	»
25	102	»
20	?	»
12	114	?
10	?	43
7,5	?	35
5,0	»	45

EXEMPLE III

	$Pb (AzO^3)^2$.	$Tl (AzO^3)^2$.
25	55	»
12,5	83	»
6,2	67	12
3,1	109	24
1,5	?	31

1. Fermentations ayant duré moins de 20 heures.

Exemple IV

	Fe (SO⁴).	Mn (SO⁴).	Ni (SO⁴).	Co (SO⁴).
250	130	27	»	»
187	120	46	»	»
125	104	65	»	»
93	100	70	»	»
62	106	?	»	»
38	?	?	»	»
25	?	?	27	»
19	?	?	47	»
12,5	?	?	68	27
6,2	?	?	100	24
3,1	?	?	136	70
1,5	?	?	104	90

Exemple V

	KCl.	KBr.	KI.	KFl.
3 800	29	»	»	»
2 500	88	29	»	»
1 900	83	70	25	»
1 250	68	124	92	»
75	?	?	?	33
50	?	?	?	66
38	?	?	?	63
25	?	?	?	88

Exemple VI

	KCl.	RbCl.
3 800	»	»
2 500	33	»
1 900	98	»
1 250	68	»
950	92	»
830	?	»
775	?	»
520	?	41
390	?	31
260	?	44
195	?	53

Exemple VII

	SO^4K^2.	SeO^4K^2.	TeO^3K^2
2 500	28	»	»
1 900	44	»	»
1 250	66	»	»
500	?	31	»
380	?	44	»
100	?	44	»
75	?	31	»
50	?	93	»
38	?	63	»
25	?	82	»
19	?	91	»
12,5	?	100	»
9,0	?	97	»
7,5	?	?	40
5,0	?	?	62
3,8	?	?	45
2,5	?	?	50
1,9	?	?	55
1,25	?	?	62

Exemple VIII

	PO^4K^2H.	AsO^4K^2.
500	23	»
380	53	»
250	67	»
190	174	»
125	130	»
23	?	29

Exemple IX

	Cuivre (Sulfate).	Or (Chlorure).	Argent (Azotate).	Mercure (Chlorure).
12,5	»	»	»	»
9,2	23	»	»	»
6,2	45	»	»	»
4,6	56	»	»	»
3,1	66	»	»	»
2,5	72	»	»	»
1,9	?	34	»	»
1,25	80	74	»	»
0,95	?	86	»	»
0,62	?	95	»	»
0,46	?	?	27	»
0,31	?	?	47	27

Ainsi, ne fût-ce que par ces huit exemples, il paraît bien établi que les corps simples, quand ils sont chimiquement comparables et homologues, sont d'autant plus toxiques qu'ils sont plus rares. Le rubidium, qui ressemble tant au potassium, est cinq fois plus toxique; le cadmium, qui ressemble tant au zinc, est trente fois plus toxique, et déjà on peut conclure de ces huit séries expérimentales, prises presque au hasard parmi beaucoup d'autres, qu'il y a une relation étroite entre la fréquence d'un corps dans la nature et sa toxicité.

IV

Dose toxique moléculaire.

Comme il serait fastidieux de reproduire ici tous les documents numériques de mes expériences, on se contentera de les indiquer dans un tableau d'ensemble, qui donnera les moyennes.

J'appelle arbitrairement *dose toxique*, la dose qui diminue de moitié l'activité de la fermentation, — et je ferai trois groupes : le groupe des fermentations de 20 heures, celui des fermentations de 40 heures et celui des fermentations de plus de 60 heures.

§ 1. — *Fermentations de 20 heures.*

		En dix millièmes de molécules.	Centésimalement.
A.	Calcium	1 700	100
	Strontium.	950	56
	(Acétates).		
B.	Zinc	85	100
	Cadmium.	1	1,2
	(Sulfates).		
C.	Plomb	62	100
	Thallium	2	3,2

		En dix millièmes de molécules.	Centésimalement.
	(Azotates).		
D.	Fer	500	100
	Manganèse	130	26
	Nickel	12	2,6
	Cobalt	3	0,6
	(Sulfates).		
E.	KCl	3 200	100
	KBr	2 400	75
	KI	1 600	50
	KFl	75	2,5
F.	KCl	3 200	100
	RbCl	500	16
G.	SO^4K^2	1 800	100
	SeO^4K^2	65	3,6
	TeO^3K^2	5	0,25
H.	Phosphate de K	390	100
	Arséniate de K	14	3,6
I.	Sulfate de cuivre	5	100
	Chlorure d'or	1,5	30
	Nitrate d'argent	0,25	5
	Bichlorure de mercure	0,25	5

§ 2. — *Fermentations de 40 heures.*

Pour ces fermentations prolongées, les chiffres sont plus nombreux ; mais d'autre part des influences multiples peuvent intervenir, qui, peut-être, troublent quelque peu les résultats. Là encore je donnerai quelques exemples ; puis je présenterai la moyenne des autres mensurations.

Exemple I bis

Dose moléculaire par litre.	$Ca(C^2H^3O^2)^2$.	$Sr(C^2H^3O^2)^2$.
3 800	34	19
2 500	81	24
1 250	84	64
950	94	72

Exemple II bis

	$Zn(SO^4)$.	$Cd(SO^4)$.
50	80	»
37	101	»
25	101	»
20	?	26
15	?	50
10	?	74

Exemple III bis

	$Pb(AzO^3)^2$.	$Tl(AzO^3)^2$.
25	54	»
12	83	70
6	90	77

Exemple IV bis

	$Fe(SO^4)$.	$Mn(SO^4)$.	$Ni(SO^4)$.	$Co(SO^4)$.
250	?	64	»	»
125	88	92	»	»
75	?	?	14	»
62	88	96	?	?
38	?	?	70	»
31	88	116	?	?
19	?	?	78	14
9,5	?	?	84	96

Exemple V bis

	KCl.	KBr.	KI.	KFl.
5 000	84	84 (?)	14	»
3 800	112	30	30	»
2 500	132	104	80	»
1 950	152	108	80	»
1 250	120	144	88	»
100	?	?	?	60
75	?	?	?	74
50	?	?	?	64
25	?	?	?	64

EXEMPLE VI bis

	KCl.	RbCl.
5 000	88	?
3 800	100	?
3 260	?	58
2 500	106	84
1 900	104	?
1 600	?	92
1 250	100	?
815	?	92
326	?	94

EXEMPLE VII bis

	SO^4K^2.	SeO^4K^2.	TeO^3K^2.
5 000	42	?	»
3 800	57	?	»
2 500	69	?	»
1 250	97	?	»
1 000	?	42	»
750	?	60	»
500	?	73	»
380	?	77	»
250	?	73	»
50	?	?	8
38	?	?	31
25	?	?	40
20	?	?	50

EXEMPLE VIII bis

	PO^4K^2H.	AsO^4K^3.
2 000	22	?
1 500	38	?
1 000	204	?
750	184	?
500	156	?
250	?	13
190	?	16
125	?	53

EXEMPLE IX bis

	Cuivre (sulfate).	Or (chlorure).	Argent (azotate).	Mercure (bichlorure).
12,5	65	»	»	»
9,2	77	»	»	»
6,2	100	»	»	»
4,6	108	»	»	»
3,1	100	»	»	»
2,5	100	»	»	»
1,9	100	61	»	»
1,25	?	88	58	»
0,95	?	92	85	»
0,62	?	100	112	85
0,46	?	?	104	88
0,31	?	?	114	77

Le tableau d'ensemble donnant les moyennes nous fournit les chiffres suivants :

			Proportions centésimales.
A.	Calcium	2 300	100
	Strontium	1 600	70
B.	Zinc	89	100
	Cadmium	6	7
C.	Plomb	62	100
	Thallium	15	24
D.	Fer	500	100
	Manganèse	250	50
	Nickel	38	7
	Cobalt	25	5
E.	KCl	6 500	100
	KBr	3 400	82
	KI	3 300	50
	KFl	110	1,7
F.	KCl	3 200	100
	RbCl	3 200 (?)	100
G.	SO^4K^2	4 200	100
	SeO^4K^2	800	20
	TeO^3K^2	20	0,5
H.	PO^4K^2H	2 000	100
	AsO^4K^2	1 200	60
I.	SO^4Cu	25	100
	$AuCl^3$	3	11
	$Ag(AzO^3)$	1,2	5
	$HgCl^2$	1,0	4

Si alors nous faisons la moyenne des longues et courtes fermentations, nous trouvons (en proportions centésimales):

A.	$Ca(C^2H^3O^2)^2$	= 100
	$Sr(C^2H^3O^2)^2$	= 63
B.	SO^4Zn	= 100
	SO^4Cd	= 4
C.	$(AzO^3)^2Pb$	= 100
	$(AzO^3)^2Tb$	= 14
D.	Fer (SO^4)	= 100
	Manganèse (SO^4)	= 40
	Nickel (SO^4)	= 5
	Cobalt (SO^4)	= 3
E.	KCl	= 100
	KBr	= 78
	KI	= 50
	KFl	= 2
F.	KCl	= 100
	RbCl	= 50
G.	SO^4K^2	= 100
	SeO^4K^2	= 12
	TeO^3K^2	= 0,5
H.	PO^4K^2H	= 100
	SO^4K^2	= 50
I.	SO^4Cu	= 180
	$AuCl^3$	= 20
	AzO^3Ag	= 5
	$HgCl^2$	= 5

On peut par la même méthode déterminer (en poids moléculaire, et par dix millièmes de molécule gramme) les chiffres toxiques d'autres métaux.

A cet effet, nous avons les chiffres suivants pour fermentations de 24 heures, et fermentations plus prolongées.

	Fermentations de 20 heures.	Fermentations de 40 heures.	Moyennes.
SO^4Mg	1 500	4 200	2 600
LiCl	1 000	3 000	2 000
$BaCl^2$	325	600	450
UCl^3	40	125	80
$Cr^2O^3K^2$	1,25	22	12

En comparant entre eux les chiffres absolus de toxicité, on a le tableau suivant (en chiffres ronds) :

Bases :	Potassium. .	5 000	Uranium. . .	80
	Magnésium. .	2 500	Plomb. . . .	65
	Calcium. . .	2 000	Nickel. . . .	25
	Lithium. . .	2 000	Cobalt. . . .	15
	Rubidium . .	2 000	Cuivre. . . .	15
	Strontium. .	1 250	Thallium. . .	8
	Fer	500	Cadmium. . .	4
	Baryum. . .	450	Mercure . . .	1
	Manganèse .	250	Argent. . . .	1
	Zinc	85		

ACIDES[1]

Chlorures. .	3 200	Fluorures. . .	75
Sulfates. . .	1 800	Séléniates. . .	65
Bromures. .	2 400	Arséniates . .	15
Iodures. . .	1 600	Chromates . .	1
Phosphates .	390		

V

Conclusions et théorie.

On objectera peut-être, en constatant cette relation entre la diffusion d'un métal dans la nature et son innocuité rela-

1. Pour ce qui est de la toxicité de l'acide (radical électro-négatif) contenu dans les sels, il est à remarquer qu'elle est extrêmement variable suivant la durée de la fermentation, de sorte que la moyenne des fermentations longues et courtes est vraiment illusoire. Ainsi, pour le phosphate de potasse, la dose toxique, après 20 heures, est voisine de 350. Mais, après 40 heures, la dose toxique est de 3 000. Dans certains cas, après trois jours de fermentation, pour la dose de 2 000 dix millièmes de molécule, l'acidité était de 300 (par rapport à 100, acidité du témoin). Avec l'arséniate de potasse, toxique à la dose de 12 au début, le résultat est plus étonnant encore. Au 3e jour de fermentation la dose toxique est voisine de 2 000 ; et à 1 250, la fermentation est de 140 (si le témoin a 100). Aussi ne donnons-nous ici, pour les acides, que les résultats de la fermentation courte.

J'ai aussi cherché à voir les différences d'action entre les sulfites et les sulfates, les phosphites et les phosphates : et je m'attendais à trouver un écart considérable. Il n'en est rien. La dose toxique des sulfites est à peine plus faible que celle des sulfates, et celle des phosphites est aussi très voisine de celle des phosphates.

tive, que cette relation pouvait être soupçonnée *a priori*, et qu'elle s'imposait, tant elle est conforme à la condition biologique des êtres. *Mais ce n'est pas une objection.* Car une loi que l'on n'a pas encore indiquée est évidemment nouvelle, et une vérité, fût-elle simple et éclatante, a fort bien pu passer inaperçue.

Et, d'ailleurs, tous les efforts faits par divers physiologistes, Blake, Rabuteau et moi-même, à chercher une relation entre la toxicité d'une part et d'autre part le poids atomique des sels, leurs propriétés osmotiques, etc., indiquent nettement qu'on n'avait pas, jusqu'à présent, cherché, dans le domaine de l'évolution biologique ancestrale, la loi qui dirige la toxicité comparative des métaux.

Si le potassium, le sodium, le calcium, le magnésium sont dénués de toute toxicité, c'est parce qu'ils sont très abondants dans la nature, et que ni les végétaux, ni les animaux n'eussent pu prospérer et croître dans les milieux toxiques.

Mais ce n'est pas seulement ainsi qu'il faut envisager la question. L'élément essentiel de la vie, l'albumine (ou protéose), sous ses diverses formes, est la trame essentielle de tout protoplasme vivant, et la toxicité d'un métal pour un organisme se ramène en dernière analyse à l'action que ce métal (à l'état de sel) exerce sur le protoplasme pour le coaguler ou le décomposer. On voit donc que les métaux très communs sont ceux qui ne coagulent pas le protoplasme. Or ce n'est pas là un fait de hasard, un phénomène accidentel ; c'est la conséquence normale de la constitution métallique de notre planète. Les êtres vivants, en évoluant pour donner des formes diverses différenciées, ont subi les conditions que la constitution métallique du sol et des eaux leur imposait. *Les propriétés chimiques de l'albumine protoplasmique sont la conséquence de la structure planétaire.*

Quand donc nous disons : les êtres ont évolué, nous devrions dire : l'albumine a évolué. Or elle n'a pu évoluer qu'en se conformant au milieu, c'est-à-dire en ne se coagulant

pas par les sels de potassium, de sodium, de calcium et de magnésium. La structure chimique de l'albumine n'était pas nécessaire, elle est le résultat d'une évolution, d'une adaptation au milieu, et nous pouvons imaginer qu'elle eût été toute différente, si le mercure eût été aussi abondant que le potassium, et si les chromates eussent été aussi répandus que les chlorures.

D'ailleurs on ne peut rigoureusement comparer que les métaux comparables. Étant donné que les sels de potassium sont extrêmement abondants, il s'ensuit qu'un métal très analogue au potassium, et donnant, à quelques nuances près, toutes les mêmes réactions chimiques, se comportera, au point de vue toxique, presque comme le potassium. C'est le cas du rubidium, presque identique au potassium. On ne peut supposer, puisque le potassium est absolument inoffensif (pour les cellules non nerveuses) que le rubidium, si voisin du potassium, sera extrêmement toxique. De fait, sa toxicité n'est que cinq fois plus forte ; mais c'est assez pour que la loi soit ainsi vérifiée.

Le zinc est très diffusé dans la nature, mais à dose très faible. Aussi est-il toxique ; mais de toxicité modérée, alors que le cadmium, extrêmement rare, et qui lui ressemble presque autant que le rubidium au potassium, est extrêmement toxique (douze fois plus toxique que le zinc).

On peut considérer comme très abondants dans la nature le potassium, le sodium, le calcium, le magnésium. De là, cette conclusion que, parmi les métaux, ceux qui ressemblent beaucoup à ces quatre métaux seront inoffensifs. Nous avons, dans l'ordre du sodium et du potassium, le lithium et le rubidium, plus toxiques, mais encore très peu inoffensifs ; dans la famille du calcium et du magnésium, nous avons le strontium et le baryum.

Calcium	toxique	à 2000
Strontium	—	à 1250
Baryum	—	à 450.

Et cet ordre de toxicité répond très bien à la diffusion de ces trois métaux.

Le fer est très répandu ; il est presque inoffensif; mais les métaux de la famille du fer, bien moins répandus que le fer, sont de plus en plus toxiques, à mesure qu'ils sont plus rares. Le manganèse, qui se trouve partout, qui fait partie intégrante, comme l'ont montré des analyses délicates, de tout organisme vivant, le manganèse est peu toxique. Le nickel, assez rare, l'est bien davantage ; et le cobalt qui partout, mais en petite quantité, accompagne le nickel, est aussi beaucoup plus toxique.

On peut comparer encore les sels de cuivre, d'or, de mercure et d'argent. Le cuivre est, parmi ces métaux, de beaucoup le plus répandu : c'est aussi, de beaucoup, le moins toxique.

Il y a en quelque sorte quatre familles de métaux, au point de vue de la diffusion dans la nature.

Métaux très répandus, K, Na, Ca, Mg.
Métaux modérément répandus, Fe, Mn.
Métaux assez rares, Zn, Pb.
Métaux rares, Cu.

La toxicité des métaux très communs est voisine de 2 500

Celle des métaux modérément répandus = 500
Celle des métaux assez rares. . . . . . = 100
Celle des métaux rares . . . . = 25.

Dans ces quatre familles, on trouve, à côté des métaux que nous venons de mentionner, d'autres métaux chimiquement analogues, exactement comparables, mais bien moins répandus : le rubidium à côté du potassium ; le baryum et le strontium à côté du calcium ; le cadmium à côté du zinc ; le thallium à côté du plomb ; l'or, le mercure et l'argent, à côté du cuivre. Or ces métaux bien plus rares sont aussi toujours bien plus toxiques que les métaux aux-

quels on peut les comparer, et parfois les différences sont énormes ; le mercure est 25 fois plus toxique que le cuivre ; le thallium est 40 fois plus toxique que le plomb ; le cadmium 100 fois plus toxique que le zinc ; le cobalt 200 fois plus toxique que le fer ; le baryum 10 fois plus toxique que le calcium.

La loi s'applique presque aussi bien au radical acide des sels qu'à leur radical basique. Les sulfates, phosphates, chlorures, sont très abondants : ils sont peu offensifs ; les séléniates, qui sont bien plus rares que les sulfates, sont beaucoup plus toxiques, encore que les analogies chimiques entre sulfates et séléniates soient considérables. Les tellurates, homologues des séléniates et des sulfates, sont beaucoup plus rares et beaucoup plus toxiques. Les fluorures, qui n'existent pas dans la nature (en solution tout au moins, car en milieu neutre ou basique ils précipitent les sels de Ca et de Mg), sont très toxiques, 100 fois plus que les chlorures, et quant aux arséniates, leur toxicité (qui est celle des phosphates) n'est pas bien forte, ce qui s'explique par la diffusion extrême de l'arsenic. Si l'on compare les chromates aux arséniates, on voit qu'un chromate est 500 plus toxique qu'un arséniate, et de fait il n'y a pas de chrome dans les eaux, le sol et les organismes.

Assurément on a le droit de chercher et peut-être aura-t-on l'heureuse fortune de trouver une relation entre les propriétés chimiques des corps et leur toxicité ; mais il faudra désormais se rappeler que cette relation chimique sera une relation *acquise*. Elle est la conséquence de l'évolution biologique de l'albumine.

L'albumine s'est constituée par la lente adaptation des êtres au milieu. C'est par suite de cette adaptation qu'elle n'est ni précipitée, ni décomposée, ni coagulée par les sels des métaux très communs.

XIV

NOUVELLES EXPÉRIENCES
SUR LA CRÉPITINE ET L'ACTINO-CONGESTINE
ANAPHYLAXIE ET IMMUNITÉ

Par M. Charles Richet.

I

Crépitine et détermination de sa toxicité.

En poursuivant mes recherches sur la crépitine (toxine extraite de *Hura crepitans*), j'ai pu tout d'abord vérifier et confirmer quelques-uns des faits que j'avais antérieurement établis[1]. Il ne me paraît pas superflu de les publier; car, en des questions aussi délicates, la confirmation n'est pas chose indifférente. Trop souvent on appuie des conclusions sur un petit nombre d'expérimentations. Seule la répétition des expériences permet une base stable sur laquelle on peut s'appuyer pour aller plus avant.

Avec l'ancienne crépitine, j'ai pu constater tout d'abord que, conservée à l'état de poudre sèche, elle ne perdait nullement ses propriétés toxiques. En avril et en décembre 1909, sa toxicité était restée la même.

1. Voyez plus haut *Études sur la crépitine* (102-161).

J'ai pu ainsi confirmer par de nouveaux faits la dose toxique absolue de cette crépitine.

Voici un tableau faisant suite à un des tableaux du précédent mémoire, et dans lequel j'intercale les chiens n°s 26 à 37, qui se trouvaient indiqués déjà. La dose maximum de crépitine injectée a été de 0^{gr}, 002 par kilogramme.

NUMÉROS.	NOMS DES CHIENS.	DOSE DE CRÉPITINE en milligr. par kil.	DURÉE DE LA SURVIE en jours.
26	*Anda*	2,0	9
104	*Mosquitos*	2,0	8
27	*Brésil*	1,9	33
28	*Assaku*.	1,5	13
105	*Huron*	1,45	7
29	*Condor*.	1,40	10
106	*Santa*.	1,40	8
107	*Missouri*	1,35	6
30	*Trinité*.	1,30	16
108	*Gomez*	1,20	12
109	*Havana*	1,15	21
31	*Urugaya*	1,10	32
110	*Potomac*	1,0	10
111	*Chicago*	1,0	13
32	*Santos*	1,0	Survit.
112	*Kentucky*.	1,0	Survit.
113	*Lille*.	0,95	Survit.
114	*Pau*..	0,90	Survit.
115	*Mexico*.	0,82	Survit.
116	*Toronto*	0,80	18
33	*Valparaiso*	0,76	Survit.
117	*Kinley*	0,75	Survit.
34	*Diafoïrus*.	0,50	Survit.
35	*Magellana*	0,42	Survit.
36	*Portugal*.	0,40	Survit.
37	*Jamaïco*	0,26	Survit.
118	*Philadelphie*	0,20	Survit.
119	*York*.	0,20	Survit.
120	*Québec*[1]	0,20	Survit.

L'examen de ce tableau montre avec quelle précision se peut déterminer la dose toxique.

Au-dessus de 0^{gr}, 001, il n'y a eu que deux cas de survie, *Kakatoa* (n° 15) et *Santa-Fé* (n° 25). Les 35 autres chiens sont tous morts. Nous pouvons donc considérer ces deux cas de

1. Injection faite dans le péritoine.

Kakatoa et de *Santa-Fé* comme étant tout à fait exceptionnels. C'étaient des animaux ayant une immunité naturelle individuelle ; fait très obscur encore, mais dont on connaît maints exemples dans l'histoire de toutes les toxines.

Le cas de *Kakatoa* (chien demi-griffon, demi-épagneul, à longs poils) est singulier à ce point de vue. Après la très forte dose de 0,004, qui n'a eu aucun effet, il ne maigrit nullement, n'est pas malade un seul instant, et du 18 juin au 27 octobre, son poids augmente de $12^{kg},4$ à $13^{kg},7$. Alors, le 27 octobre, il reçoit de nouveau 0,005 de crépitine, c'est-à-dire cinq fois plus que la dose mortelle. Nul phénomène de réaction, ni même d'anaphylaxie. Même à supposer que j'eusse commis une erreur dans l'expérience du 18 juin, l'expérience du 27 octobre aurait dû amener, en 5 à 8 jours, la mort de *Kakatoa*. Pourtant il n'en a pas plus ressenti les effets la seconde fois que la première. *Il a été réfractaire aussi bien à l'intoxication qu'à l'anaphylaxie.*

Ajoutons que cette absence de réaction n'existait que contre la crépitine, car le 7 mars (P = 13,0), étant d'ailleurs en parfaite santé, il meurt rapidement après injection de $0^{gr},065$ d'actino-congestine.

Quant à *Santa-Fé*, elle a résisté à l'injection de $0^{gr},0024$, mais elle a été extrêmement malade, son poids s'est abaissé à 65 p. 100 de son poids primitif, et elle a réagi à l'injection d'épreuve par une réaction anaphylactique des plus intenses. Le cas de *Kakatoa* reste donc inexplicable, paradoxal et isolé.

En éliminant *Kakatoa* et *Santa-Fé*, il nous reste 35 chiens, ayant reçu une dose supérieure à $0^{gr},001$, et qui sont morts tous.

Au-dessous de $0^{gr},001$, nous avons 13 chiens, dont un seul est mort (*Toronto*) au bout de 18 jours. Nous pouvons donc considérer comme non mortelles les doses inférieures à $0^{gr},001$.

Et, quant à la dose même de $0^{gr},001$, elle est exactement à la limite ; puisque sur 4 chiens ayant reçu cette dose, 2 ont survécu et 2 sont morts.

La durée de la vie est, dans l'ensemble, proportionnelle à la dose. Mais cette proportionnalité n'apparaît que si l'on fait une moyenne portant sur un assez grand nombre de chiffres.

On a alors (en éliminant *Tokantina*, morte rapidement, et ayant présenté des phénomènes immédiats d'intoxication — anaphylaxie naturelle? —) le tableau suivant :

NOMBRE DE CHIENS.	DOSE EN MILLIGRAMMES par kil.	DURÉE MOYENNE DE LA VIE en jours.
III	de 65 à 19	1
X	de 13,8 à 5,15	5,4
XI	de 4 à 2	10,0
XI	de 1,9 à 1,1	18,0

Le second fait que j'ai vérifié, c'est la résistance extrême des très jeunes chiens à des doses de crépitine qui sont mortelles pour l'animal adulte. Je me contente de présenter l'ensemble de ces résultats dans un tableau (qui complète et fortifie les données précédemment publiées).

Doses chez les jeunes chiens.

NUMÉROS.	NOMS.	AGE APPROXIMATIF.	DOSE EN MILLIGR. par kil.	SURVIE EN JOURS.
38	*Santiago*. . . .	15 jours.	36	5
39	*Moréna*.	15 jours.	26	9
40	*Caramba*	10 jours.	18	11
41	*Coimbra*	8 jours.	6,2	Survit.
42	*Réal*.	1 mois.	5,5	Survit.
43	*Ferrol*	4 mois.	4,1	Survit.
121	*Texas*.	3 mois.	4,0	Survit.
44	*Lisbonne*. . . .	1 mois.	4,0	10
45	*Ténériffa*	4 mois.	3,9	Survit.
46	*Ciudad*.	1 mois.	3,4	Survit.
47	*Péry*.	1 mois.	3,4	10
122	*Pizarra*.	4 mois.	3,0	Survit.
123	*Vera Cruz* . . .	4 mois.	3,0	Survit.
124	*Arkansas*	4 mois.	3,0	35
125	*Cortez*	4 mois.	3,0	Survit.
48	*Cocotte*	4 mois.	2,5	Survit.
49	*Patagonia* . . .	3 mois.	2,1	Survit.

Il n'y a pas à insister davantage sur cette immunité des jeunes chiens. Elle est, comme on voit, tout à fait remarquable, puisque des jeunes chiens de 3 à 4 mois peuvent supporter, sans mourir, des doses 3 fois plus fortes que les adultes ; et que des chiens plus jeunes, c'est-à-dire de moins d'un mois, n'ont pas succombé à des doses 6 fois plus fortes que les doses mortelles pour les adultes.

Quant aux effets de l'hémorragie, j'avais constaté que l'hémorragie rend les chiens énormément plus sensibles à l'action de la crépitine, comme si le sérum contenait une antitoxine naturelle, normale, atténuant les effets du poison, et j'avais donné des exemples très nets (*Miramira*, *Gallapaga*). A ces cas, je puis en ajouter un autre, très démonstratif aussi.

A *Kingston* (de 14kg,8) chien bull très vigoureux, on fait perdre 750 grammes de sang à 4 h. 10 (soit 5 p. 100 de son poids). Après hémorragie, il est très abattu ; mais, à 4 h. 50, il se lève, se remet à marcher, et à 6 heures il est à peu près remis. Alors, à 6 heures, on lui injecte 0gr,0019 de crépitine, dose qui n'est mortelle que vers le 12e jour. Pourtant il est tout de suite extrêmement malade, et meurt à 9 h. 1/2 du soir, le même jour. Le pouvoir protecteur du sang normal est donc démontré.

Le troisième point sur lequel a porté la vérification des faits antérieurs est relatif à l'immunité acquise. J'ai pu en effet pousser l'immunisation plus loin ; j'étais arrivé à la dose maximale de 0gr,005, compatible avec la vie : je suis arrivé à la dose de 0gr,011.

Dans ce tableau, je comprendrai les chiens traités aussi bien par la crépitine ancienne que par une nouvelle préparation de crépitine (que j'appellerai crépitine noire et dont je parlerai plus loin), à peu près aussi toxique que la crépitine ancienne, mixte.

Ainsi certains chiens ont pu survivre à des doses 8 à 10 fois plus fortes que la dose mortelle (*Hudson*, *Lille*, *Pa-*

NUMÉROS.	NOMS.	DOSE EN MILLIGR. par kil.	SURVIE EN JOURS.
45	*Tényriffa*	82	25'
	Crépita	66	3 heures.
48	*Cocotte*	14	7
127	*Hudson*	11	Survit.
128	*Lille*	10	Survit.
	Indiano	9,3	2
53	*Panama*	8,3	Survit.
	Crépita	7,8	Survit.
96	*Romulus*	7,5	5
35	*Magellana*	7,5	5
87	*Macaqua*	7,2	8
55	*Alméida*	6,0	3
32	*Santos*	5,5	0,5
88	*Funchal*	5,2	6
15	*Kakatoa*	5,0	Survit.
85	*Cordillero*	5,0	Survit.
82	*Banana*	5,0	12
65	*Péruvia*	5,0	Survit.
89	*Acajou*	4,9	7
50	*Uruba*	4,7	7
53	*Panama*	4,5	Survit.
90	*Cannibale*	4,5	(Mort en ?)
91	*Pomo*	4,3	7
64	*Manzuma*	4,3	0,5
69	*Florida*	4,1	Survit.
92	*Arequipa*	4,1	(Mort en ?)
94	*Vincent*	4,1	7
25	*Santa-Fé*	4,1	0,3
93	*Pédro*	4,1	10

nama et *Crépita*). Mais l'immunisation n'a pu être poussée plus loin. *Crépita*, qui avait résisté à l'injection de 0^{gr},0078, a succombé rapidement à l'injection de 0^{gr},066 ; *Cocotte*, qui avait résisté à 0^{gr},005, a succombé à 0^{gr},014.

L'histoire de cette chienne est assez intéressante. En effet, après l'injection de l'énorme dose de 0^{gr},014 (c'est-à-dire 14 fois la dose mortelle), *Cocotte* n'a presque pas d'anaphylaxie, quoique ayant de la diarrhée, des démangeaisons et de l'hébétude, avec faiblesse. L'injection a été faite le 3 mars ; et elle n'est morte que le 10 mars (dans la nuit du 9 au 10 mars).

Vu le grand nombre d'immunisations que j'ai ainsi tentées, et en faisant d'ailleurs toutes mes réserves sur les pro-

cédés nouveaux qu'on pourra employer, il me paraît probable qu'on ne dépassera jamais beaucoup la dose de $0^{gr},010$ (c'est-à-dire 10 fois plus forte que la dose mortelle). Et encore, avant d'arriver quelquefois à cette immunisation, aura-t-on de nombreux décès à constater. Pour la crépitine, comme pour les autres toxines connues, l'immunisation contre des doses fortes est toujours assez irrégulière, avec des écarts individuels notables.

Sur les chiens immunisés et ayant survécu à des doses

NOMS.	DOSE EN MILLIGRAMMES.	ACCIDENTS ANAPHYLACTIQUES.
Hudson.. . .	11	Très faible. Un peu de diarrhée.
Lille	10	Très faible. Un peu d'hébétude.
Panama. . .	8,3	Très faible. Uniquement prurit.
Crépita.. . .	7,8	Faible. Prurit assez fort.
Kakatoa. . .	5,0	Très faible. Un peu de diarrhée.
Péruvia . . .	5,0	Très forts. Coma. État grave.
Panama. . .	4,5	Nuls.
Florida . . .	4,1	Forts.

supérieures à $0^{gr},004$, l'anaphylaxie a été en général faible ou nulle.

Il ne faudrait pas en conclure qu'il y a incompatibilité

NOMS.	DOSE EN MILLIGRAMMES.	ACCIDENTS ANAPHYLACTIQUES.
Romulus.	4,0	Faibles.
Bogota	3,5	Nuls.
Diafoirus	3,5	Faibles.
Perroquet	3,3	Nuls.
Kinley.	3,2	Forts.
Cordillero.	3,1	Nuls.
Bogota	3,0	Nuls.
Dayton	2,9	Nuls.
Québec.	2,7	Nuls.
Quito	2,6	Nuls.
Cordillero.	2,5	Nuls.
Cayenne.	2,4	Assez forts.
Vancouvra.	2,1	Assez forts.
Jamaïco	2,0	Assez forts.

absolue entre l'anaphylaxie et l'immunité ; car à des doses inférieures à 0gr,004, chez les chiens qui ont survécu à l'injection seconde, on trouve quelquefois de l'anaphylaxie.

Mais, dans l'ensemble, il y a, chez les animaux immunisés qui doivent survivre, des anaphylaxies moindres que chez les chiens qui doivent mourir.

L'immunisation fait que l'anaphylaxie est beaucoup moins régulière avec la crépitine qu'avec l'actino-congestine. Jamais avec l'actino-congestine l'anaphylaxie ne fait défaut, tandis qu'avec la crépitine, toutes les conditions paraissant favorables, quelquefois il n'y a que faible anaphylaxie. Il me paraît évident, d'après les faits qu'on vient de voir, que, s'il n'y a pas d'anaphylaxie, c'est à cause de l'immunité, dont on ne peut jamais prévoir exactement l'extension et le degré.

Tantôt l'anaphylaxie masque l'immunité ; tantôt l'immunité masque l'anaphylaxie, et on ne peut savoir d'avance si c'est l'un ou l'autre des phénomènes qui va l'emporter.

Au contraire, avec la congestine des actinies, il n'y a pas ou presque pas d'immunité, de sorte que l'anaphylaxie apparaît constamment à la seconde injection.

II

Crépitine noire et crépitine rouge.

Ayant eu à ma disposition, grâce à la complaisance de mes amis du Brésil : A. da Costa, J. Noguéra et Fr. Nicol, une assez grande quantité du suc de *Hura Crepitans*, j'ai pu opérer avec de plus grandes quantités de substance. Je n'avais eu primitivement que 750 grammes de latex.

Tout d'abord, j'ai pu en séparer l'huile très caustique, qui donne au suc de l'assaku ses propriétés irritantes. Le liquide alcoolique évaporé a laissé un résidu huileux, une

huile d'un jaune foncé, soluble dans l'alcool et dans le chloroforme, et insoluble dans l'eau. Cette huile est très dangereuse à manier, car elle est volatile et ses vapeurs produisent une conjonctivite extrêmement douloureuse. Mon garçon de laboratoire et moi, nous en avons été assez malades pendant 48 heures, avec insomnie, douleurs intenses, céphalée et état presque fébrile.

Je n'en ai fait l'étude, ni physiologique, ni chimique. Il me paraît que cette substance est assez analogue à l'huile de croton et c'est probablement à elle, plus qu'à la toxine, que le suc d'assaku doit ses propriétés caustiques, qui le font tant redouter des naturels du pays.

Le précipité alcoolique (par cinq volumes d'alcool) est très abondant. Après que l'alcool a été décanté, on peut le redissoudre dans l'eau. Une grande partie se redissout; il reste quelques albuminoïdes insolubles : on filtre, et le liquide est précipité de nouveau par 5 volumes d'alcool à 95°.

Ce précipité, mis sur un filtre, noircit à l'air lorsqu'il perd son alcool : il contient une oxydase énergique.

Par des précipitations fractionnées, on arrive à le séparer en deux parties qui diffèrent par leur différente solubilité dans l'alcool : l'une est soluble dans 50 p. 100 d'alcool; l'autre y est insoluble.

La crépitine soluble dans 50 p. 100 d'alcool se redissout facilement dans l'eau. Je l'appelle *crépitine rouge*.

La crépitine insoluble dans 50 p. 100 est encore soluble dans 25 p. 100 d'alcool. Je l'appelle *crépitine noire*.

La séparation de ces deux substances est très délicate, et on en perd une grande partie dans les manipulations que cette séparation nécessite.

Je compte, avec les échantillons nouveaux que je viens de recevoir, faire une séparation plus complète. En tous cas, les expériences dont je vais donner la relation ont été faites avec ces deux crépitines nettement distinctes : crépitine noire, insoluble dans 50 p. 100 d'alcool; crépitine rouge,

soluble entièrement dans 50 p. 100 d'alcool ; toutes deux insolubles dans 75 p. 100 d'alcool.

Il va de soi que l'ancienne crépitine, celle qui a fait l'objet du mémoire précédent, était de la crépitine mixte.

La crépitine rouge est beaucoup moins toxique que la crépitine mixte.

Les expériences résumées dans le tableau suivant prouvent que la dose toxique de crépitine rouge est voisine de $0^{gr},015$ par kilogramme. (La chienne *Pacifica*, morte en deux jours après la dose de $0^{gr},014$, avait reçu en même temps une injection du tissu cérébral.)

Voici les chiffres qui indiquent sa toxicité :

Crépitine rouge (Chiens).

NUMÉROS.	NOMS.	DOSE DE CRÉPITINE en milligr. par kil.	SURVIE EN JOURS.
129	*Louverture*.	50	8
130	*Erié*	42	6
131	*Taïti*.	41	2
132	*Toussaint*	40	17
133	*Mufti*	39	9
134	*Martinique*.	37	8
135	*Port-au-Prince*. . .	35	6
136	*Toboso*	27	10
137	*Maine*	24	12
138	*Amerigo*	22	Survit.
139	*Honduras*	20	35
140	*Alcala*.	20	10
141	*Boulogna*	20	3
142	*Louisiane*.	19	Survit.
143	*Labrador*.	17	14
144	*Australia*.	15	Survit.
145	*Guadeloupe*.	15	10
146	*Guadalquivir*. . . .	15	Survit.
147	*Morena*.	15	Survit.
148	*Pacifica*	14	2
149	*Diémen*.	8,5	Survit.
150	*Bas-de-Cuir*	5	Survit.
151	*Georgia*	5	Survit.
152	*Bornéo*.	2	Survit.
153	*Honolula*.	0,5	Survit.

A cette liste, j'ajouterai quelques autres expériences assez instructives.

D'abord, le sérum des chiens immunisés exerce une action antitoxique qui diminue la toxicité de la crépitine rouge. Ainsi le chien *Belem* (n° 154) reçoit 0gr,040 de crépitine rouge, soit une dose extrêmement forte, et toujours mortelle, mélangée au sérum d'*Amerigo*, et survit. Le chien *Roscoff* (n° 155) reçoit 0gr,0215 mélangée au sérum de *Pizarre* (n° 155 *bis*), également immunisé, et survit.

Si l'on chauffe modérément, à 40° pendant une heure ou deux, avec addition de carbonate de soude à 0,05 p. 100, la solution de crépitine, on la rend plus toxique. Ainsi, *Salem* (n° 156) reçoit 0gr,011 de crépitine rouge, en solution alcaline, et meurt au 23e jour. *Carcassonne* (n° 157) reçoit 0gr,011 de crépitine rouge chauffée à 40° et meurt le 10e jour. Tout se passe comme si la toxine n'existait pas en tant que toxine active, mais en tant que protoxine, capable de se transformer en toxine par l'action de la chaleur ou de l'alcali.

Et en effet, en maintenant dans la glace une solution de crépitine dès qu'elle est faite, on atténue ses propriétés et on la rend beaucoup moins active. *Atala* (n° 158) a reçu 0gr,0285 et a survécu. Il est intéressant de rapprocher le cas d'*Atala* du cas de *Carcassonne*. La toxine chauffée à 40° a tué *Carcassonne* à la dose de 0 gr,011. Refroidie à 0°, cette même toxine n'a pas tué *Atala* à la dose de 0gr,0285. On verra plus loin qu'avec la congestine j'ai obtenu plus nettement encore les transformations de protoxine en toxine.

J'ai essayé sur les cobayes la toxicité de la crépitine rouge (en injection sous-cutanée ou intraveineuse) et j'ai constaté que la dose toxique est très exactement le double de la dose toxique chez le chien.

Crépitine rouge (Cobayes).

NUMÉROS.	DOSE EN MILLIGR. par kil.	DURÉE DE LA SURVIE (en jours).
11	73	5
88	66	7
58	85	5
61	57	6
81	50	17
10	45	9
45	44	3
79	42	10
53	40	27
47	37	14
86	36	15
48	30	12
29	29	Survit.
40	23	Survit.
75	18	Survit.
91	13	Survit.
78	11	Survit.
24	7	Survit.

Crépitine rouge (Lapins).

NUMÉROS.	DOSE EN MILLIGR. par kil.	DURÉE DE LA SURVIE (en jours).
29	74	12
17	67	11
13	65	Survit.
71	59	7
47	54	Survit.
56	50	Survit.
73	48	19
31	48	16
87	45	Survit.
62	45	11
84	44	11
7	41	Survit.
83	36	Survit.
98	33	Survit.
60	25	Survit (m. au 52e j.)
63	23	20
92	22	Survit.
24	22	Survit.
62	12	Survit.
1	8	Survit.

Sur les lapins les chiffres sont moins réguliers (injection toujours intra-veineuse).

Ainsi, malgré quelques irrégularités, la dose limite est, en milligrammes par kilogramme pour injections intraveineuses :

Cobayes. 30
Lapins 45
Chiens 15

Autrement dit, très exactement, dans les rapports de 1, 2, 3.

La crépitine noire est beaucoup plus toxique que la crépitine rouge.

Voici d'abord les chiffres relatifs aux chiens.

Crépitine noire (Chiens).

NUMÉROS.	NOMS.	DOSE EN MILLIGRAMMES par kil.	DURÉE DE LA SURVIE (en jours).
159	*Diaz*	64	3
160	*Tarascon*	50	1
161	*Colon*	33	0,5
162	*Antilla*	28	7
163	*Rodriguez*	28	9
164	*Culebro*	27	6
165	*Sosie*	25	3
166	*Othello*	18	4
167	*Guzman*	8,3	Survit.
168	*Alochio*	7,2	1
169	*Natchez*	5,6	10
170	*Gonzalve*	5,5	13
171	*Pacheco*	5,3	14
172	*Palebras*	5,0	14
173	*Gonzalès*	5,0	3
174	*Aztèque*	3,8	10
175	*Geras*	3,2	9
176	*Concepcion*	3,1	Survit.
177	*Inès*	3,0	Survit.
178	*Almanzora*	2,7	15
179	*Melbourne*	2,3	19
180	*Grenadio*	2,2	Survit.
181	*Sidney*	2,0	3
182	*Assompcion*	1,3	16
183	*Granada*	1,1	12
184	*Castillo*	1,1	9
185	*Pueblo*	0,7	Survit.
186	*Boléro*	0,65	Survit.

Il faut évidemment mettre à part le chien *Guzman*, qui a présenté une immunité naturelle assez paradoxale, plus ou moins comparable à celle du chien *Kakatoa*.

Si le chien *Grenadio* (nº 180) a survécu, c'est qu'il avait reçu en même temps l'extrait cérébral du chien *Belem*, déjà mentionné plus haut, et qui était sans doute très fortement immunisé, puisqu'il avait résisté à $0^{gr},040$ de crépitine rouge.

En définitive, la dose toxique de crépitine noire paraît

être très voisine de $0^{gr},001$, c'est-à-dire se rapprocher de la dose toxique de la crépitine mixte.

Je n'ai pas fait d'injections de crépitine noire à des cobayes, mais seulement à des lapins, et j'ai obtenu les chiffres suivants :

Crépitine noire (Lapins).

NUMÉROS.	DOSE EN MILLIGRAMMES par kil.	DURÉE DE LA SURVIE.
41	67	2
54	53	0,5
52	38	2
100	34	11
26	26	5
5	17	15
39	16	7
15	15	6
2	12	8
57	10	23
25	10	Survit.
27	9,4	25
44	8,0	3
20	7,7	8
19	7,0	Survit.
94	7,0	40
23	6,5	12
51	6,0	24
90	5,9	13
76	5,1	34
12	4,4	Survit.
33	4,3	Survit.
55	3,9	Survit.
95	2,9	Survit.

Les lapins ont donc une dose limite de $0^{gr},0045$ par kilogramme, c'est-à-dire qu'ils sont 4 fois moins sensibles que les chiens.

En tout cas, ce qui ressort nettement de ces expériences, c'est que la crépitine rouge est 15 fois moins toxique que la crépitine noire.

Il me paraît peu rationnel d'admettre que la crépitine rouge doive sa toxicité à des traces de crépitine noire ; car

autant il est difficile d'avoir de la crépitine noire ne contenant pas de traces de crépitine rouge, autant il est facile, par une solution alcoolique à 50 ou même à 62 p. 100 d'alcool, d'éliminer complètement les albumines qui, comme la crépitine noire, précipitent par plus de 25 p. 100 d'alcool. Le filtrat est parfaitement pur, et cette solution alcoolique peut être indéfiniment gardée.

D'ailleurs, vu l'importance de cette séparation rigoureuse, je cherche en ce moment à obtenir des séparations plus complètes encore entre les deux crépitines différemment solubles, suivant les proportions d'alcool.

Les crépitines noire et rouge ont été aussi étudiées au point de vue de la puissance anaphylactique. Pour faciliter le langage, nous appellerons *injection préparante* la première injection anaphylactisante, et *injection déchaînante* la seconde injection qui provoque les accidents d'anaphylaxie.

La crépitine rouge a un pouvoir déchaînant notable. (La limite toxique, chez le chien, est de 0gr,015.)

Crépitine rouge. Injection déchaînante.

NOMS.	DOSE EN MILLIGR. par kil.	ACCIDENTS ANAPHYLACTIQUES.
Philadelphie	25	Assez forts. Survit.
Michigan.	20	Très forts. Survit.
Bolivar.	9	Moyens. Prurit intense. Survit.
Mexico.	6,2	Très forts. 4 jours.
Nicaragua	5	Très forts. Survit.
Louisiane.	5	Survit.
Raminto	4,5	Très faible. Survit.
Concepcion.	3	Faible.
Texas	1	Survit.

La crépitine noire a, elle aussi, un pouvoir déchaînant très fort. (La dose toxique de crépitine noire est, chez le chien, de 0gr,001.)

Mais il faut interpréter ces faits ; car les conditions, chez ces différents chiens, étaient très différentes.

Crépitine noire. Injection déchaînante.

NOMS.	DOSE EN MILLIGR. par kil.	ACCIDENTS ANAPHYLACTIQUES.
Ténériffa	82	Très forts. Mort en 25'.
Crépita	66	Très forts. Mort en 3 h.
Hudson	11	Nuls. Survit.
Lille	10	Faibles. Survit.
Kinley	3,2	Assez forts. Survit.
Baltimore	3,1	Nuls. 19 jours.
Dayton	2,9	Nuls. Survit.
Vera Cruz	2,8	Nuls. Mort en 8 jours.
Québec	2,7	Nuls. Survit.
York	2,1	Faibles. Prurit. Mort en 24 h.
Vancouvra	2,1	Moyens.
Louisiane	2	Moyens. Survit.
Honolula	2	Moyens. Survit.
Bolivar	1,7	Extrêmement forts.
Paolo	1,4	Mort immédiate.
Roscoff	1,2	Forts. Survit.
Bornea	0,4	Très forts. Mort en 1 jour.

Chez *Ténériffa* et *Crépita* on ne peut pas dire qu'il s'agisse de vraie anaphylaxie, car la dose injectée a été tellement forte qu'on ne peut rien conclure, sinon que l'animal n'était pas immunisé contre une aussi forte dose.

Hudson, *Lille*, *Kinley*, *Dayton*, *Québec* ont survécu à des doses mortelles pour des chiens normaux, et ils n'ont pas présenté de phénomènes anaphylactiques. Ils étaient donc bien immunisés sans être anaphylactisés, alors que les chiens injectés à la crépitine rouge étaient immunisés, mais en même temps anaphylactisés (*Michigan* et *Philadelphie*).

On ne peut cependant pas conclure que la crépitine noire n'ait pas de pouvoir déchaînant. Au contraire, son pouvoir déchaînant est manifeste dans quelques cas, par exemple pour *Bornéa* et *Paolo*.

Bornéa a reçu le 14 avril $0^{gr},002$ de crépitine *rouge*, ce qui est une dose absolument inoffensive. Le 20 mai, soit 37 jours après, elle reçoit de crépitine *noire* la dose extrê-

mement faible de $0^{gr},004$. Immédiatement, elle est prise de vomissement, diarrhée intense, puis coma, avec respiration dyspnéique, insensibilité complète, mort imminente. Elle se relève pourtant, mais meurt dans la nuit, près de 6 heures après l'injection. A noter que l'injection préparante était crépitine rouge, et l'injection déchaînante crépitine noire.

Paolo a reçu le 15 janvier $0^{gr},01$ d'une crépitine (mixte impure) dont la toxicité est faible. Le 28 février, soit au 44e jour, il reçoit en injection déchaînante $0^{gr},0014$ de crépitine noire, additionnée de carbonate de soude. Alors, aussitôt, phénomènes extrêmement graves. Vomissements. État asphyxique. Cécité psychique et insensibilité. Il meurt 35 minutes après l'injection, ce qui est absolument exceptionnel.

Dayton, qui avait reçu le 14 janvier $0^{gr},007$ de la même crépitine mixte, en injection préparante, c'est-à-dire presque exactement la même dose que *Paolo*, et en même temps que lui, reçoit le 28 février $0^{gr},0029$ de la même solution de crépitine noire que *Dayton*, mais sans addition de carbonate de soude. Il n'a pas d'anaphylaxie et survit, sans avoir jamais présenté le moindre trouble. (Il était encore vivant le 15 juin.)

Ces trois expériences prouvent donc : 1° Que la crépitine noire a un pouvoir déchaînant, même si l'injection première a été de la crépitine rouge ;

2° Que la crépitine noire est probablement une protoxine, puisque son pouvoir toxique augmente par l'action du carbonate de soude.

L'expérience faite avec *Roscoff* confirme nettement le pouvoir déchaînant de la crépitine noire, même quand l'injection préparante a été faite avec la crépitine rouge. *Roscoff* a reçu le 23 février $0^{gr},0215$ de crépitine rouge et a survécu (car la toxine était mélangée avec du sérum d'un chien immunisé). Le 19 avril, soit au 54e jour, on lui injecte $0^{gr},0012$ de crépitine noire. Il est tout de suite très malade,

avec titubation, vomissements, diarrhée, inertie absolue, respiration mauvaise, état assez grave qui dure 35 minutes.

Cet antagonisme est d'autant plus intéressant, que de crépitine rouge à crépitine rouge l'anaphylaxie est faible. Ainsi, *Louisiane*, qui a reçu le 11 février la dose très forte de $0^{gr},019$ de crépitine rouge, reçoit le 21 avril, c'est-à-dire au 68e jour, $0^{gr},005$ de cette même crépitine rouge, et n'a rien. Mais, le 20 mai, c'est-à-dire au 29e jour, après avoir reçu $0^{gr},002$ de crépitine noire, elle a une anaphylaxie des plus nettes (diarrhée intense, état cataleptoïde et spasmodique des muscles, respiration difficile, anhélante). La crépitine rouge n'a pas pu produire en injection déchaînante l'anaphylaxie qu'a provoquée intensivement la crépitine noire ; encore que la première injection ait été de la crépitine rouge.

Donc, il y a interchange d'action entre la crépitine rouge préparante et la crépitine noire déchaînante.

Mais la réciproque n'est peut-être pas vraie ; encore que, par suite du petit nombre d'animaux ayant survécu à l'injection première de crépitine noire, il soit difficile de conclure en toute rigueur.

Philadelphie, *Bolivar* et *Texas* ont reçu de la crépitine rouge en injection déchaînante, après avoir reçu de la crépitine noire en injection préparante. Mais ils avaient antérieurement été injectés avec de la crépitine mixte, et la crépitine noire n'a été qu'en seconde injection, la crépitine rouge en troisième, ce qui rend la conclusion difficile.

Je ne peux guère citer que la chienne *Concepcion* qui avait résisté le 28 février à la forte dose de $0^{gr},0031$ de crépitine noire. Le 21 avril, soit au 53e jour, elle reçoit $0^{gr},0031$ de crépitine rouge et est à peine malade (vomissements et un peu de diarrhée).

Nous retrouverons plus marqué encore ce même antagonisme entre les deux variétés d'une même toxine pour la congestine jaune et la congestine noire.

J'ai fait aussi quelques expériences d'anaphylaxie sur les cobayes et les lapins, mais les résultats ont été assez médiocres, suffisants pour dire qu'il y a anaphylaxie et immunité. Mais l'anaphylaxie comme l'immunité ne sont pas très marquées, et les expériences fournissent alors beaucoup moins de détails que quand elles sont faites sur les chiens.

III

De l'anaphylaxie « in vitro » avec la crépitine.

Les expériences d'anaphylaxie *in vitro* que j'avais indiquées dans mon précédent mémoire ont été répétées avec succès par divers auteurs : Friedemann, Dörr et Russ, Briot, etc., de sorte que ce fait, si important pour la théorie de l'anaphylaxie, n'est plus contestable. Il a d'ailleurs été fortifié par la découverte importante de Friedberger, que la précipitine obtenue par le mélange de l'antigène avec le sérum de l'animal immunisé, est par elle-même toxique, et provoque chez un animal neuf les syndromes de l'anaphylaxie.

Pourtant il me paraît utile de rapporter quelques-unes de mes nouvelles expériences sur l'anaphylaxie *in vitro;* car l'expérimentation sur le chien, avec un produit relativement homogène, comme la crépitine, fournit de plus amples renseignements que l'expérimentation avec un sérum étranger chez des lapins et des cobayes.

I. Le chien *Amérigo* reçoit le 4 février $0^{gr},022$ de crépitine rouge. Le 11 mars, au 35e jour, il est sacrifié, et le mélange de son sérum (192 centimètres cubes), avec $0^{gr},26$ de crépitine rouge, est injecté à *Belem*, de $6^{k},5$ (ce qui fait $0^{gr},04$ par kilogramme).

Pendant l'injection même, il y a une hémorragie intestinale, et il *s'écoule par le rectum du sang presque pur*. *Belem* est assez malade, vomit du sang assez abondamment, a de la

diarrhée sanguinolente, se couche, très abruti, et ayant grande peine à se relever. Pourtant, il survit.

L'expérience est doublement intéressante, car *Belem* a survécu, quoique la dose de $0^{gr},04$ de crépitine rouge soit mortelle pour un chien neuf; le sérum était donc immunisant. En même temps, il contenait de l'apotoxine, c'est-à-dire la combinaison de la toxine antigène avec la toxogénine du sérum d'*Amérigo*. En effet, jamais, chez un chien neuf, l'injection de crépitine n'est accompagnée d'hémorragie intestinale, ou même de phénomènes toxiques quelconques.

Par comparaison, le même jour, on mélange $0^{gr},02$ (par kil.) de crépitine avec l'extrait hépatique d'*Amerigo* et on injecte le mélange à *Alcala*. *Alcala* ne présente aucun symptôme immédiat (donc le foie ne contenait pas de toxogénine), mais elle n'est pas immunisée non plus, et meurt le 10e jour. (Donc le foie ne contenait pas plus de toxogénine que d'antitoxine.)

II. La chienne *Atala* a reçu le 11 février $0^{gr},0285$ de crépitine rouge, sans être malade aucunement. Le 21 mars, au 38e jour, elle est sacrifiée par hémorragie, et on mélange 90 centimètres cubes de son sérum avec $0^{gr},145$ de crépitine rouge, pour l'injecter à *Louverture* (ce qui fait $0^{gr},05$ par kilogramme de crépitine rouge). Après injection de 20 centimètres cubes, *Louverture* vomit avec intensité; il a de la diarrhée, un léger ténesme rectal et un peu de titubation. Après que toute la crépitine, mélangée au sérum d'*Atala*, a été injectée, *Louverture* est pris de démangeaisons frénétiques, aussi nettes qu'après l'injection de thalassine. Pendant 5 minutes, il se frotte énergiquement le museau sur le sol, se roule par terre, se gratte de tous côtés, ne sait où aller, tant le prurit est fort. Il est impossible de trouver un exemple plus net de prurit. Or nous savons que le prurit est un des phénomènes essentiels de l'anaphylaxie, et que jamais la crépitine ne provoque rien d'analogue sur un animal neuf.

Louverture avait reçu une dose très forte, trop forte sans doute pour qu'on ait pu ainsi l'immuniser. Il meurt le 8e jour.

Le foie d'*Atala* (extrait soluble, hépatique, bien filtré) est injecté à un autre chien, *Toussaint*, avec 0^{gr},04 (par kilogramme) de crépitine. *Toussaint* a quelques légères et fugaces démangeaisons, et ne paraît d'ailleurs pas incommodé. Il meurt le 17e jour.

III. *Guzman* a reçu sans mourir, le 14 février, la dose extrêmement forte de 0^{gr},0083 de crépitine noire. Il est sacrifié par hémorragie le 28 mars, soit au 42e jour. Le 28 mars, on mélange 110 centimètres cubes de son sérum avec 0^{gr},05 de crépitine noire, et on injecte la totalité à *Pacheco* (soit 0,0053 par kilogramme), de 5 h. 15 à 5 h. 23. A 5 h. 25, *Pacheco*, détaché, a un peu de titubation, de la diarrhée. Puis il tombe sur le flanc, ne pouvant plus marcher. La respiration est dyspnéique. Pourtant, il conserve son intelligence, il n'a pas de cécité psychique ; mais il est dans un état d'inertie absolue, avec incapacité motrice. Il ne peut se relever et marcher tout seul qu'à 5 h. 45. Il meurt le 14e jour.

IV. *Nicaragua*, assez jeune chien bull, a reçu le 5 novembre 0^{gr},0013 de crépitine mixte, et, le 22 février, la dose très faible de 0^{gr},005 de crépitine rouge, ce qui détermine une très forte anaphylaxie. 50 jours après la seconde injection, le 13 avril, il est sacrifié; on injecte à *Taïti* 135 centimètres cubes de son sérum, mélangé à 0^{gr},33 de crépitine jaune. Dès le début de l'injection (0^{gr},006 par kilogramme) *Taïti* est assez malade. Il peut se tenir debout, mais il est hébété, presque insensible, ne répondant pas à des excitations même fortes. On achève l'injection des 0^{gr},032 (par kilogramme) et les phénomènes, loin de s'aggraver, paraissent plutôt diminuer. Il meurt au 2e jour.

V. *Belem* est sacrifié le 22 avril par hémorragie. On prend 62 centimètres cubes de son sérum qu'on injecte à *Gonzalès* avec 0^{gr},005 par kilogramme de crépitine noire.

L'injection est finie à 3 h. 38. A 3 h. 45, *Gonzalès* a une anaphylaxie pruritique légère, mais aussi nette qu'on peut le désirer. Il se frotte le museau avec les deux pattes. C'était un chien vif et allègre, qui pendant une demi-heure devient triste, fatigué, hébété.

VI. *Diémen* a reçu le 11 avril $0^{gr},0085$ de crépitine rouge; et *Australia*, le 15 avril, $0^{gr},015$ de cette même crépitine rouge. Les deux chiens sont sacrifiés le 24 mai, soit aux 44e et 41e jours, par hémorragie. On mélange les deux sérums, qui sont injectés à *Melbourne*, avec $0^{gr},0023$ (par kilogramme) de crépitine noire (160 centimètres cubes de sérum). L'injection est finie à 3 h. 38. D'abord *Melbourne* n'est pas malade; mais à 3 h. 48 apparaissent les démangeaisons, nettes et modérées. A 3 h. 56, elles s'exacerbent, et enfin à 4 h. 2, elles deviennent frénétiques, d'une intensité extrême.

VII. *Bas de Cuir* a reçu le 7 février $0^{gr},005$ de crépitine rouge. Le 15 avril, c'est-à-dire au 69e jour, il est sacrifié par hémorragie, et 230 centimètres cubes de son sérum sont injectés à *Diémen*, mélangés à $0^{gr},0085$ (par kilogramme) de crépitine rouge. *Diémen* a une attaque légère, mais nette, de démangeaisons.

VIII. *Michigan*, *Québec* et *Georgia* sont sacrifiés par hémorragie. Ils avaient reçu de la crépitine mixte et de la crépitine rouge à plusieurs reprises, 40 jours auparavant. Leur sérum (mélangé) est mélangé à $0^{gr},8$ de crépitine jaune et injecté, à la dose de 190 centimètres cubes, à *Cypris* de $17^{k},4$ (soit $11^{cc},2$ de sérum par kilogramme et $0^{gr},048$ par kilogramme de crépitine). Dès le début de l'injection, il y a hémorragie intestinale chez *Cypris*. Du sang presque pur s'écoule par le rectum. D'abord, il y a un prurit intense, puis, au bout de vingt minutes, l'état s'aggrave. Grande faiblesse. Stupeur. Respiration mauvaise. *Cypris* se couche, peut marcher encore, mais est tout à fait épuisée. L'extrême stupeur alterne avec des démangeaisons féroces. *Cypris* meurt le lendemain même de l'injection.

Ces huit expériences, qu'il faut ajouter aux expériences indiquées dans le précédent mémoire (*Mattagrossa*, *Romulus*, etc.), établissent donc d'une manière indiscutable le phénomène que j'ai, le premier, appelé *anaphylaxie in vitro* C'est, à ce qu'il me semble, un fait de capitale importance, et je ne crois pas qu'on puisse l'expliquer autrement que par l'hypothèse proposée dès mon mémoire de 1907, à savoir qu'il y a une *toxogénine* dans le sang des animaux anaphylactisés, et que cette toxogénine, réagissant sur la toxine antigène, donne une combinaison toxique, l'*apotoxine*, poison anaphylactique, à effets particuliers, disparaissant très vite du sang, produisant, à dose faible, prurit; à dose moyenne, diarrhée, vomissements et hébétude; à dose forte, dyspnée, état comateux, et hémorragies gastro-intestinales.

Peut-être, d'ailleurs, cette anaphylaxie *in vitro* ne doit-elle pas être généralisée outre mesure, car avec la congestine des actinies je n'ai jamais rien pu voir d'analogue.

IV

De l'anaphylaxie cérébrale « in vitro ».

J'ai supposé que la toxogénine des chiens anaphylactisés n'existait pas seulement dans le sérum du sang, mais encore dans le tissu cérébral, et l'expérience a confirmé mes prévisions.

Voici comment l'expérience a été faite :

Le cerveau d'un chien, sacrifié par hémorragie, est traversé par un courant d'eau injectée par la carotide, de manière à être débarrassé de tout le sang qu'il contient.

1. M. Wolff Eissner (*Handbuch der Serumtherapie*, 1910) appelle cette théorie de l'apotoxine une théorie embrouillée (*verwirrende*). C'est sans doute parce qu'il n'a pas pu la comprendre, ce qui ne dépend pas tout à fait de moi.

Alors le cerveau est broyé avec du sable en pulpe très fine. et agité avec 3 fois son poids d'eau salée à 7 p. 1 000 de NaCl. L'extrait est centrifugé, et le liquide opalescent qui surnage filtré à quatre reprises sur du papier filtre très serré (trois filtres superposés à chaque filtration). Le liquide reste toujours un peu opalescent, mais finit par passer sur ces triples filtres aussi rapidement que de l'eau. La quantité de matière organique a été de 0,46 p. 100 dans un dosage,

Ce liquide peut être injecté sans inconvénient à des chiens, même à dose très forte.

Si l'on évalue en centimètres cubes la quantité de liquide cérébral injecté par kilogramme d'animal (et toujours l'extrait aqueux cérébral était fait par broyage du cerveau avec 3 fois son volume d'eau), on a pu, sans obtenir aucun autre symptôme que quelquefois une passagère anhélation et un peu de diarrhée, injecter les quantités suivantes (en centimètres cubes) : 10,6 — 10 — 10 — 9 — 6,2 — 4,5 — 4,4 — 4 — 3,6 — 3 — 2 — 0,5, ce qui suffit pour établir la relative immunité de cette injection d'extrait aqueux cérébral.

Au contraire, si l'extrait aqueux du cerveau d'un animal anaphylactisé est mélangé avec l'antigène qui a anaphylactisé, il se fait immédiatement une réaction violente, et une anaphylaxie parfois très intense se déchaîne.

En voici quelques exemples typiques :

I. *Amérigo* a reçu il y a 35 jours $0^{gr},024$ de crépitine rouge. On injecte 60 centimètres cubes de son extrait cérébral (soit $5^{cc},9$ par kilogramme à *Honduras* avec 0,001 (par kilogramme) de crépitine rouge. Aussitôt après l'injection apparaissent des phénomènes extrêmement graves, perte de connaissance, yeux hagards, iris dilaté, cécité psychique, respiration asphyxique. Puis se manifestent nystagmus, cécité psychique, diarrhée avec sang dans les fèces, titubation, etc.

Néanmoins, *Honduras* survit à cette anaphylaxie intense : il ne meurt que le 35e jour.

II. *Nicaragua*, 50 jours après l'injection déchaînante de crépitine mixte, est sacrifié par hémorragie. L'extrait cérébral est injecté à la dose très faible de $0^{cc},5$ par kilogramme à *Honolula* avec $0^{gr},0005$ par kilogramme de crépitine rouge. Dès que l'injection de cette minuscule dose est terminée, apparaissent des phénomènes graves, troubles de la locomotion, ataxie, paraplégie, nystagmus et diarrhée. Pour s'assurer que l'extrait cérébral n'est pas par lui-même toxique, on injecte 1 centimètre cube (par kilogramme) de ce liquide, non additionné de crépitine, à *Sandwich*, ce qui provoque quelques troubles respiratoires qui ne durent que 5 ou 6 secondes, puis tout disparaît, alors que *Honolula* reste pendant une heure extrêmement malade. *Honolula* a survécu.

Le lendemain, ce même liquide est injecté à *Bornéa* (1 centimètre cube par kilogramme) sans addition de crépitine, et cela sans aucun effet. Même après addition de $0^{gr},002$ par kilogramme de crépitine, on n'observe plus le lendemain aucun effet sur *Bornéa* (comme si la toxogénine avait disparu ?).

III. *Belem*, au 42ᵉ jour, après injection préparante de $0^{gr},040$ de crépitine rouge, est sacrifié par hémorragie. On injecte 20 centimètres cubes de son extrait cérébral à *Arroyo* (de 12 kilogrammes) (soit $1^{cc},6$ par kilogramme), avec la même quantité de $0^{gr},00033$ par kilogramme de crépitine noire. Injection finie à 4 h. 5. A la fin de l'injection, il a de la diarrhée, et est très faible. A 4 h. 10, l'état s'aggrave, la respiration se suspend, le cœur bat avec une force extrême, assez pour soulever violemment le thorax et ébranler la tête. Puis la respiration revient et reprend son rythme normal. Alors l'animal est dans un grand état d'épuisement. Il ne peut se tenir debout. Un liquide séreux, diarrhéique, mélangé à du sang, s'écoule par le rectum. Mais la respiration devient de plus en plus mauvaise, et finit par s'arrêter. Il meurt par arrêt respiratoire, le cœur continuant à battre, à 4 h. 23.

Mais j'ai poussé l'expérience plus loin. De l'extrait cérébral de *Belem*, 20 centimètres cubes seulement avaient été injectés à *Arroyo*. Alors 80 centimètres cubes de ce même liquide sont précipités par l'alcool ; le précipité, abondant, est séché sur papier, puis redissous dans l'eau et injecté avec $0^{gr},0022$ par kilogramme de crépitine noire à *Grenadio* (de $7^{k},2$). Injection terminée à 1 h. 30. L'animal, détaché, est observé avec soin. Il a quelques troubles (légers), de la démarche et une titubation à peine perceptible. Puis apparaît (1 h. 40) un prurit faible d'abord, mais qui devient de plus en plus net. Il se gratte partout, se frotte le museau contre terre avec ses deux pattes, renifle de tous côtés, se gratte le flanc avec la patte, se mordille la queue, se lèche les pattes, se frotte les oreilles avec frénésie. Cet état de prurit ne dure guère et paraît terminé à 1 h. 55.

L'expérience est donc très nette, et semble prouver que l'élément toxique, la toxogénine, dissoute dans l'extrait cérébral, a été précipitée par l'alcool, et a pu se redissoudre dans l'eau.

Je dois ajouter que ce même précipité alcoolique du liquide cérébral de *Belem*, additionné de crépitine, a été aussi injecté à *Chrysale* le même jour, et que *Chrysale* n'a eu que des symptômes peu accusés, un peu d'hébétude et d'essoufflement. Il est vrai que *Chrysale* n'était pas un chien neuf, mais qu'il avait reçu récemment de l'actino-congestine.

IV. *Québec*, *Michigan* et *Georgia* sont sacrifiés par hémorragie. On mélange l'extrait cérébral aqueux, bien filtré, de ces trois chiens, et on en injecte 45 centimètres cubes ($3^{cc},8$ par kilogramme) à *Mufti* avec $0^{gr},039$ de crépitine rouge. L'injection est terminée à midi 28. D'abord, il n'y a aucun phénomène. A midi 48, *Mufti* commence à avoir quelques démangeaisons qui deviennent notablement plus fortes, sans être intenses. *Mufti* se gratte le museau avec ses pattes, se lèche, et se mordille les pattes. Mais il n'est nul-

lement malade. A 1 h. 30, il essaye le coït avec *Sosia*, qui a reçu, à 1 h. 25, du même liquide cérébral, $4^{cc},2$ par kilogramme, mélangés à la très forte dose de 0,026 de crépitine noire. *Sosia* est un peu hébétée et survit, ce qui n'est pas démonstratif, car la dose de $0^{gr},026$ de crépitine noire est suffisante pour produire des troubles.

V. *Pizarra*, très jeune chienne de 3 mois, injectée le 26 décembre avec $0^{gr},003$ de crépitine mixte, a survécu. Elle est sacrifiée le 23 février, soit au 59[e] jour. Son extrait cérébral aqueux est injecté à la dose de 14 centimètres cubes par kilogramme à *Boulogna* avec $0^{gr},020$ de crépitine rouge par kilogramme.

Boulogna est rapidement très malade. Elle tombe par terre, et ne peut se relever qu'à peine. Sa démarche est titubante, ataxique. Finalement, elle ne peut plus se relever. Insensibilité presque complète. État très grave. Elle meurt au 2[e] jour, et on trouve du sang en abondance dans l'intestin et dans le foie.

VI. *Grenadio* a reçu le 23 avril $0^{gr},0022$ de crépitine noire. Le 15 juin (au 55[e] jour), il est sacrifié par hémorragie. L'extrait aqueux de son cerveau est centrifugé, et le liquide qui surnage est précipité par 4 volumes d'alcool. Ce précipité, desséché dans le vide et pulvérisé, est repris par l'eau. Le filtrat, limpide, est additionné de $0^{gr},003$ (par kilogramme) de crépitine noire et injecté à *Makoko*. Sept à huit minutes après que l'injection est terminée, apparaît un prurit extrêmement net. *Makoko* se frotte le museau avec les pattes, se lèche et se mordille partout, se frotte frénétiquement le museau contre un paillasson, en se roulant dessus. Ce prurit très fort dure peu de temps. Au bout d'un quart d'heure, *Makoko* est revenu à l'état normal. Il n'a d'ailleurs eu, en fait de symptômes, que du prurit.

Ainsi, ces 6 expériences établissent formellement ce fait que la crépitine, mélangée au cerveau (et même au précipité alcoolique du cerveau) agit comme une substance toxique

immédiatement offensive (apotoxine) et déchaînant immédiatement des accidents anaphylactiques, aussi nettement que l'amygdaline mélangée à l'émulsine provoque les accidents toxiques de l'empoisonnement cyanhydrique.

L'expérience vient d'ailleurs d'être répétée d'une manière ingénieuse par Belin (*Bull. de la Soc. de Biol.*, mai 1910) sur des cobayes.

Il est vrai que dans quelques cas les résultats ont été négatifs, mais en pareil cas les faits négatifs n'ont pas grande valeur. Tous ceux qui ont étudié les réactions humorales des animaux immunisés savent qu'on observe de nombreuses et formelles exceptions.

Voici quelques faits négatifs :

I. *Guadeloupe* reçoit $9^{cc}4$ (par kilogramme) du cerveau de *Vadius*, avec $0^{gr},015$ de crépitine rouge. Nul effet : cependant il a peut-être quelques légères et fugaces démangeaisons.

II. *Port-au-Prince* reçoit $10^{cc},6$ (par kilogramme) du cerveau d'*Atala* avec $0^{gr},035$ (par kilogramme) de crépitine rouge, et ne présente absolument aucun phénomène.

III. *Australia* reçoit $9^{cc},2$ par kilogramme du cerveau de *Bas-de-Cuir* avec $0^{gr},014$ de crépitine rouge. Nul phénomène. (*Boréal* reçoit le même jour $4^{cc},6$ par kilogramme du même liquide cérébral non additionné de crépitine, et n'a aucun phénomène, sinon un peu de polypnée pendant l'injection.)

IV. *Pépito* a reçu le précipité alcoolique cérébral d'un chien anaphylactisé (mélangé avec de la crépitine) et n'a eu aucun symptôme.

Voici d'ailleurs, résumé en un tableau, le résultat de ces expériences d'anaphylaxie cérébrale *in vitro*.

Ajoutons à ces faits très nets quelques expériences faites avec la congestine des actinies, mélangée avec l'extrait cérébral de chiens anaphylactisés contre la congestine.

Je dois indiquer ici, pour y revenir plus tard, que la congestine noire et la congestine jaune sont mortelles, en 3

NOMS.	DOSE D'EXTRAIT cérébral aqueux[1] c. c. par kil.	DOSE de CRÉPITINE milligr. par kil.	EFFETS.
Honduras . . .	5,9	1	Anaphylaxie intense.
Honolulu. . . .	0,5	0,5	Cécité psychique. Diarrhée sanglante. Anaphylaxie intense.
Bornéa[2]. . . .	1	2	Nul phénomène.
Arroyo.	1,6	0,33	Anaphylaxie intense. Mort rapide.
Mufti.	3,8	4,9	Démangeaisons modérées.
Boulogne. . . .	14	20	Anaphylaxie intense.
Guadeloupe . .	9,4	15	Très légères démangeaisons.
Port-au-Prince.	10,6	35	Nuls effets.
Australia. . . .	9,2	14	Nuls effets.
Makoko		13	Assez fort prurit.

1. Cerveau broyé avec 3 fois son volume d'eau.
2. Expérience faite le lendemain.

ou 4 jours, à la dose de $0^{gr},05$ par kilogramme. Les effets sont moins nets qu'avec la crépitine ; car la congestine à forte dose, même lors de la première injection, produit des vomissements, de la diarrhée, et quelque hébétude, alors que la crépitine en injection première est absolument sans effet.

I. *Bridoison* a reçu le 8 mars $0^{gr},05$ de congestine noire. On le sacrifie le 20 avril, au 42e jour. Son cerveau est injecté, mélangé avec 0,014 de congestine jaune à *Scapinette* (par kilogramme), ce qui est une très faible dose ($11^{cc},6$ d'extrait cérébral par kilogramme). *Scapinette* vomit tout de suite ; elle semble fatiguée et hébétée. Diarrhée sanglante et vomissements sanglants.

A noter que cette dose de $0^{gr},614$ de congestine jaune est très faible, et que cependant *Scapinette* a été longtemps malade des suites de cette injection. Le 11 juin (au 51e jour), elle a des troubles ataxiques, une grande maigreur, etc. On la sacrifie.

II. *Béjard* a reçu le 5 mars $0^{gr},03$ d'actino-congestine noire. Le 20 avril, au 45e jour, il est sacrifié et l'extrait

cérébral est injecté à *Hector* avec congestine jaune (par kilogramme $0^{gr},015$ de congestine jaune et 6 centimètres cubes d'extrait cérébral). On n'observe pas d'accidents, sinon des vomissements et un peu de diarrhée.

III. *Alcandre* a reçu le 12 janvier $0^{gr},045$ de congestine noire. Il est sacrifié par hémorragie le 21 février (au 40e jour). L'extrait aqueux cérébral est injecté à *Lisette* (10 centimètres cubes d'extrait cérébral par kilogramme) avec $0^{gr},025$ de congestine jaune. Nul phénomène que vomissement et défécation.

Par comparaison, le même jour, on injecte *Sylvia* avec l'extrait aqueux de la rate d'*Alcandre* et $0^{gr},03$ de congestine jaune: nul phénomène; *Mario* avec sérum d'*Alcandre* et $0^{gr},04$ de congestine jaune: nul phénomène; *Grondard*, avec extrait hépatique d'*Alcandre*, et $0^{gr},0275$ de congestine jaune: d'abord il n'y a aucun phénomène ; mais, quelque temps après, *Grondard* est pris de démangeaisons très fortes, il se roule par terre et se frotte le museau contre le sol.

Cette expérience, qu'il faudra d'ailleurs répéter, semblerait prouver que la toxogénine de l'actino-congestine se localise plutôt dans le foie, tandis que celle de la crépitine se localise dans le cerveau.

IV. *Dorimène* et *Juana*, anaphylactisés à l'actino-congestine depuis 102 et 173 jours, sont sacrifiés le 24 mai. Leur extrait cérébral aqueux (mélangé) est mis au contact d'actino-congestine et injecté à *Torresina* (2 centimètres cubes d'extrait cérébral et $0^{gr},026$ de congestine jaune par kilogramme). Nul phénomène.

Le sérum de *Dorimène* et *Juana* est injecté, mélange avec $0^{gr},025$ par kilogramme de congestine jaune à *Zelandia* ($27^{cc},5$ de sérum par kilogramme). Nul effet, sinon peut-être quelques démangeaisons faibles. On peut donc provisoirement dire que l'anaphylaxie *in vitro* (soit avec le sérum, soit avec l'extrait cérébral), qui réussit si bien avec la crépitine, réussit peu avec l'actino-congestine.

V

Actino-congestines jaune et noire. Toxicité.

Le produit brut, que j'ai appelé actino-congestine, a pu être séparé en deux produits très différents, que j'appellerai, pour simplifier : *congestine jaune* et *congestine noire*, l'une et l'autre solubles dans l'eau, mais différemment solubles dans l'alcool.

La congestine noire est insoluble dans des solutions contenant 25 p. 100 d'alcool, et elle est précipitée de sa solution aqueuse par la quantité correspondante d'alcool.

La congestine jaune est entièrement soluble dans des solutions contenant 50 p. 100 d'alcool, et elle n'est précipitée par l'alcool que si le titre alcoolique est de 75 p. 100.

On peut alors, par des dissolutions et précipitations répétées méthodiquement, avoir deux corps tout différents ; l'un grisâtre, assez difficilement soluble dans l'eau (congestine noire), l'autre, d'un beau jaune ambré, présentant un dichroïsme éclatant et se dissolvant dans l'eau avec la plus grande facilité.

Assurément l'étude chimique de ces deux corps très différents devrait être méthodiquement entreprise, mais je ne me suis occupé jusqu'à présent que de leurs propriétés biologiques.

Quoique la séparation soit laborieuse, elle est plus facile cependant que la séparation de la crépitine rouge et de la crépitine noire.

On verra par les tableaux ci-joints à quels chiffres de toxicité me conduisent mes récentes expériences faites avec la congestine jaune et la congestine noire.

La dose toxique se trouve ainsi déterminée, et elle est voisine de 0 gr,050 ; car *Flipote* a survécu 33 jours à cette dose, *Gorgibus* a survécu à 0gr,050 et *Horace* est mort à

Congestine jaune.

NOMS.	DOSE EN MILLIGR. PAR KIL.	SURVIE EN JOURS.
Mai	75	1
Horace	60	4
Flipote	55	33
Gorgibus	50	Survit.
Almeida	45	31
Martine	45	Survit.
Dorimeda	41	—
Adrasta	40	—
Cléante	40	—
Bélise	40	—
Marfurius	40	—
Corielle	40	—
Arnolfe	40	—
Pourceaugnac	39	—
Valmont	37	2
Dorville	35	Survit.
Lucas	32	10
Charlotte	32	Survit.
Pasquin	31	—
Alma-Viva	30	—
Géronte	30	—
Béjard	30	—
Grondard	27,5	—
Gros-René	27	—
Quiberon	25	—
Lisette	25	—
Sylvia	25	—
Zélandia	25	—
Torresina	25	—
La Brie	24	—
Argan	22	—
Bartholo	20	—
Alaine	20	—
Géralde	15	—
Scapinette	14	—
Hector	14	—
Damis	12,5	28

0 gr,060. *Alcmène* est morte à 0gr,045 au 21e jour; d'autres chiens ont survécu à la dose de 0gr,045[1].

1. Je rappellerai que, dans mon premier mémoire sur l'actino-congestine, j'avais trouvé, pour la congestine préparée par le fluorure de sodium, et contenant 42 p. 100 de matières minérales, la doxe toxique égale à 0,075 : soit 0gr,043 de matière organique et 0,035 pour une congestine préparée avec la glycérine, soit, en chiffres ronds, pour ces diverses congestines, 0gr,04 par kil. d'animal en injection intra-veineuse.

Il n'y a comme exceptions que *Valmont* et *Lucas*. Mais *Valmont* a reçu une congestine jaune purifiée par plusieurs redissolutions alcooliques, et probablement plus toxique.

Quant à *Lucas*, son histoire est assez intéressante. J'avais dans mon mémoire de 1907 montré que la congestine mise en solution augmentait de toxicité, comme si de protoxine elle passait à l'état de toxine. Pour *Lucas* la solution à 0,5 p. 100 de congestine a été chauffée pendant deux heures à 50°, et alors injectée à la dose de $0^{gr},032$. La même solution mise dans la glace a été injectée à *Martine*, à la dose de $0^{gr},045$. *Martine* a survécu, tandis que *Lucas* est mort au 10ᵉ jour.

Toutefois, si la toxicité augmente, elle n'augmente pas énormément. J'ai laissé pendant plusieurs jours une solution de congestine jaune à 0,5 p. 100 (additionnée de fluorure de sodium afin d'empêcher les fermentations microbiennes), pour voir croître la toxicité. Du 5 mars au 12 mars pour *Almaviva;* du 5 mars au 16 mars pour *Bartholo*. *Almaviva* a reçu $0^{gr},03$ et a survécu (mais a présenté des symptômes d'intoxication assez forte au moment de l'injection). *Bartholo* a survécu à la dose de $0^{gr},02$.

Le tableau suivant, qui donne les résultats d'expériences avec la congestine noire, montre que la dose toxique de la congestine noire est identique à celle de la congestine jaune, soit $0^{gr},05$ par kilogramme. Il n'y a donc pas là l'énorme différence de toxicité que nous avons vue entre les crépitines jaune et noire.

J'ai cherché à savoir si les chiens immunisés et anaphylactisés contre la crépitine ne présenteraient pas quelque immunité ou anaphylaxie contre la congestine ; et ce résultat a été très net pour la congestine jaune.

Congestine noire.

NOMS.	DOSE EN MILLIGR. PAR KIL.	SURVIE EN JOURS.
Célimène	80	0,5
Loyal	64	1
Barbouillé	60	1
Bridoison	50	Survit.
Dorine	50	0,5
Jodelette	47	3
Pernette	45	Survit.
Alcandre	45	—
Lexempt	40	—
Escarbagnas	40	—
Lycidas	40	—
Angélique	40	—
Sotenville	40	—
Clitandre	35	—
Dandin	35	—
Chrysale	35	—
Figaro	30	—
Antonio	30	—
Grippe-Soleil	28	—
Chérubin	28	—

Nous avons vu que pour la congestine jaune la dose toxique était de 0^{gr},050. Cinq chiens, ayant reçu depuis longtemps de la crépitine, ont reçu de la congestine.

Congestine jaune (chiens ayant reçu de la crépitine).

NOMS.	DOSE EN MILLIGR. PAR KIL.	SURVIE EN JOURS.
Roscoff	73	Survit.
Cordillero	68	1
Bolivar	66	4
Jamaïco	62	Survit.
Pueblo	18	Survit.

Aucun de ces chiens n'a présenté de symptômes d'anaphylaxie (de crépitine à congestine). Mais il y a eu une immunité très nette chez *Roscoff* et chez *Jamaïco*.

Six chiens, ayant reçu depuis longtemps de la crépitine, ont reçu de la congestine noire, et il ne semble pas qu'ils aient eu quelque immunité.

Congestine noire (chiens ayant reçu de la crépitine).

NOMS.	DOSE EN MILLIGR. PAR KIL.	SURVIE EN JOURS.
Panama	77	0,2
Cayenne	65	2
Kakatoa	65	0,2
Ténériffa	50	Survit.
Bogota	50	Survit.
Crépita	47	Survit.

La limite toxique est donc la même pour les chiens crépitinisés que pour les chiens normaux, quand l'injection seconde est de la congestine noire. Ils n'ont d'ailleurs présenté aucun phénomène d'anaphylaxie.

L'expérience inverse a été aussi faite, mais elle ne porte que sur deux chiens ; ce qui ne permet pas de conclusion ferme : 2 chiens ayant reçu de la congestine antérieurement, ont semblé avoir une résistance un peu plus grande contre la crépitine (noire). *Diafoirus* et *Chrysale* ont résisté à la dose généralement mortelle de $0^{gr},022$ de crépitine noire.

On peut donc admettre — encore que ces expériences doivent être reprises — que l'intoxication par un antigène modifie d'une manière notable la réceptivité à un autre antigène. Il est bien évident que les réactions d'immunité et d'anaphylaxie sont spéciales à tel ou tel antigène ; mais la spécificité, si marquée qu'elle soit, n'est pas tout à fait absolue. Des recherches ultérieures fixeront le degré de cette spécificité.

L'anaphylaxie par la congestine diffère notablement de l'anaphylaxie par la crépitine.

Les symptômes immédiats sont également nets dans les deux cas; mais les chiens ayant reçu une injection seconde de crépitine ne meurent pas, même après avoir présenté des symtômes intenses d'anaphylaxie, tandis qu'après une injection déchaînante de congestine, les chiens meurent presque toujours. Ce qui revient à dire qu'il y a, après l'injection préparante de crépitine, formation de substances immunisantes, antitoxines qui font que des doses deux ou trois, ou même six fois mortelles, déterminent une anaphylaxie passagère, qui ne se termine pas par la mort, tandis qu'après une injection préparante de congestine, les accidents très intenses, immédiats, sont suivis d'une apparence de rétablissement, mais la guérison ne dure que quelques heures et l'animal finit toujours par mourir d'anaphylaxie *chronique*. (Nous croyons en effet nécessaire d'introduire cette expression d'anaphylaxie chronique pour indiquer les accidents survenant quelques heures après l'injection déchaînante. L'anaphylaxie aiguë est au contraire celle qui se produit immédiatement, dans la première heure.)

Or, après la crépitine, il n'y a presque jamais d'anaphylaxie chronique, tandis qu'il y a toujours anaphylaxie chronique après la congestine, et qu'il est impossible avec la congestine de retrouver les faits d'immunité qui sont si nets avec la crépitine.

Voici, en effet, un tableau indiquant les résultats de l'injection déchaînante de congestine (jaune). (Nous rappellerons que la dose toxique, chez l'animal neuf, est voisine de 0gr,05.)

On voit alors que, presque sans exception, les chiens ayant reçu de la congestine jaune en injection déchaînante finissent par mourir; généralement, ils meurent dans la nuit qui suit le jour de l'injection (faite en général vers 3 heures). Sur 26 chiens (car il faut éliminer *Éraste*), 4 seulement ont survécu; et alors ces doses étaient faibles : 0gr,0095, 0gr,007 et 0gr,0044. *Lexempt* est mort en 4 heures

Congestine jaune. Injection déchaînante.

NOMS.	DOSE EN MILLIGR. PAR KIL.	SURVIE EN HEURES.
Arnolphe	20	12
Gorgibus	20	36
Bélise	20	12
Géronte	20	24
Éraste[1]	19,5	Survit.
Marfurius	18	12
Mario	15	24
Grippe-Soleil	14	12
Escarbagnas	12	4
Gros-René	12	12
Alma-Viva	11,5	8
Chérubin	11,5	48
Dorville	11	48
Covielle	11	9 jours.
Géralde	11	16 —
Juana	9,5	Survit.
Damis	8,5	12
Pasquin	8,4	12
Argan	8,2	12
Angélique	7	Survit.
Corula	7	—
Acaste	6	6
Gassendi	6	12
Thibaudier	5	5 jours.
Criquet	4,4	Survit.
Adrasta	2,8	16
Lexempt	2	4

1. La congestine a été injectée, mélangée à une solution de permanganate de potasse à 0,5 p. 100. Les phénomènes d'anaphylaxie immédiate ont été très nets, mais *Éraste* a survécu.

après l'injection d'une dose 25 fois plus faible qu'une dose mortelle en cinq jours.

Avec la congestine noire les effets sont très différents, encore qu'en injection préparante la congestine noire soit tout aussi toxique (peut-être même un peu plus) que la congestine jaune.

Ainsi, la congestine noire est beaucoup moins toxique en injection déchaînante que la congestine jaune.

Congestine noire. Injection déchaînante.

NOMS.	DOSE EN MILLIGR. PAR KIL.	SURVIE EN HEURES.
Lycidas.	20	3 jours.
Antonio.	13	Survit.
Alcandre.	12	—
Cléante.	10	—
Escarbagnas	10	—
Dandin.	9,6	2 jours.
Pernelle	9	1 jour.
Angélique.	8	Survit.
Martine.	8	—
Chrysale	6	—

Voici une expérience qu'on peut regarder comme schématique, tellement elle est précise, qui établit bien cette différence.

Le 15 février, j'injecte à 4 chiens, *Cléante*, *Adrasta*, *Escarbagnas* et *Lexempt*, la même dose, non mortelle, mais assez forte, de congestine (soit $0^{gr},04$ par kilogramme). *Cléante* et *Adrasta* reçoivent de la congestine jaune, *Escarbagnas* et *Lexempt* de la congestine noire.

Le 22 mars, soit au 35ᵉ jour, *Escarbagnas* et *Cléante* reçoivent de la congestine noire, *Adrasta* et *Lexempt* de la congestine jaune.

Escarbagnas, après injection de $0^{gr},01$, terminée à 3 h.25, n'a d'abord aucun phénomène. A 3 h. 32, elle a quelques démangeaisons, se secoue la tête, se frotte les pattes. Mais ce prurit est très passager. A peine peut-on dire que l'animal semble un peu fatigué.

Cléante, après injection de $0^{gr},01$ par kilogramme de congestine noire, ne présente absolument aucun symptôme.

Par comparaison, on fait une injection de congestine jaune à *Adrasta* et à *Lexempt*.

Adrasta reçoit 5 centimètres cubes d'une solution à 2 p. 1 000 de congestine jaune (soit $0^{gr},0028$ par kilogramme).

A peine l'injection est-elle terminée que l'animal est pris de vomissements intenses. On le détache. La respiration est difficile, angoissée. Pupilles dilatées. Yeux hagards. Cécité psychique. Diarrhée sanglante. L'état est extrêmement grave : la respiration est dyspnéique, asphyxique. Cette intense anaphylaxie dure environ 32 minutes. L'animal paraît se remettre, mais meurt dans la nuit.

Lexempt reçoit à 4 h. 12 la très faible quantité de 0gr,002 de congestine jaune. Pendant l'injection, il vomit. On le détache. Les vomissements sont intenses. L'animal se couche, épuisé. La respiration est haletante, asphyxique. L'état s'aggrave de plus en plus. A 4 h. 27, yeux hagards, cécité psychique. Enfin l'animal meurt à 9 heures du soir.

Nous avons donc ce résultat paradoxal :

INJECTION PRÉPARANTE.	INJECTION DÉCHAINANTE.
C. noire.	C. noire. Rien.
C. noire.	C. jaune. Anaphylaxie intense.
C. jaune.	C. noire. Rien.
C. jaune.	C. jaune. Anaphylaxie intense.

De là cette conclusion :

1° La congestine noire ne déchaîne pas l'anaphylaxie, mais elle prépare l'état anaphylactique ;

2° La congestine jaune déchaîne l'anaphylaxie, même quand l'injection première a été de la congestine noire.

On doit en conclure qu'il y a des substances *préparantes* qui ne sont pas *déchaînantes*, et que par conséquent la soi-disant spécificité de l'anaphylaxie n'est qu'une illusion. Sans doute, dans les produits que nous employons d'habitude (congestine brute, crépitine brute, ovalbumine, sérums hétérogènes), la spécificité paraît évidente, mais ces produits sont sans doute des mélanges de très grande complexité contenant à la fois la substance préparante et la substance déchaînante.

Gay et Southard, dans leurs belles études sur l'anaphylaxie du cobaye, étaient arrivés à une conclusion analogue.

La seule objection qu'on puisse faire, c'est que les congestines noire et jaune sont des mélanges, et que la congestine noire contient de la congestine jaune, et réciproquement.

Or cette objection ne tient pas devant l'analyse.

Appelons *a* la noire et *b* la jaune, et supposons que la congestine noire soit un mélange de $10\ a + b$, que, d'autre part, la jaune soit un mélange de $10\ b + a$.

On a alors les assemblages suivants :

$10\ a + b$	$10\ a + b$	Rien.
$10\ b + a$	$10\ a + b$	Rien.
$10\ a + b$	$10\ b + a$	Anaphylaxie.
$10\ b + a$	$10\ b + a$	Anaphylaxie.

Mais cela est absurde, car il faudrait alors admettre que, quoique *b* ne déchaîne pas contre *b*, 10 *b* déchaînent contre *b*.

On doit donc conclure de cette importante expérience *que la congestine noire, encore qu'elle soit très préparante, n'est absolument pas déchaînante.*

J'étais d'ailleurs, dés le début de mes recherches sur l'anaphylaxie, en 1902, arrivé à une conclusion analogue en chauffant à 100° les solutions de toxines actiniennes. Le pouvoir déchaînant avait diminué, mais le pouvoir préparant n'était pas atteint, ou à peine. Besredka, dans ses études sur l'anaphylaxie, avait vu aussi quelque chose d'analogue, lorsqu'il modifiait par la chaleur le pouvoir antisensibilisateur des antigènes.

J'ai cité l'expérience de *Cléante*, *Adrasta*, *Escarbagnas*, *Lexempt*, parce qu'elle est d'une netteté parfaite. Mais d'autres parlent dans le même sens, très nombreuses, de manière à rendre le fait indiscutable.

Le 11 avril, *Grippe-Soleil* reçoit 0gr,028 de congestine noire, relativement pure, et *Antonio* reçoit de cette même congestine 0gr,030. Le 19 mai, soit au 39e jour, une conges-

tine jaune extrêmement pure, entièrement soluble dans 60 p. 100 d'alcool, est injectée à la dose de 0gr,014 à *Grippe-Soleil*. Il vomit, a une diarrhée intense, se couche, mais cependant peut se tenir debout. La respiration est difficile, mais il n'a ni coma, ni cécité psychique. Il meurt dans la nuit,

Le même jour, on injecte à *Antonio* 0gr,013 de congestine noire à 4 h. 58. A 5 h. 8 *Antonio* a de la diarrhée, titube en marchant. Mais il ne vomit pas, et ne paraît pas très malade, quoiqu'il soit un peu affaissé (moins que *Grippe-Soleil*). A 5 h. 15, il vomit. Il survit.

On a vu plus haut qu'*Escarbagnas*, préparée avec la congestine noire, n'a eu aucune anaphylaxie quand on lui a réinjecté la congestine noire.

Ainsi, *contre l'injection de congestine noire très pure, la congestine jaune très pure a été notablement plus déchaînante que la congestine noire.*

Angélique a reçu le 30 novembre 0gr,04 de congestine noire. Le 28 janvier, au 59e jour, elle reçoit 0gr,0064 de congestine jaune. L'état anaphylactique est très net. Vomissements, diarrhée, hébétude, presque de la cécité psychique, respiration dyspnéique, état grave.

Martine a reçu le 11 février 0gr,045 de congestine noire. Le 11 avril, soit au 59e jour, elle reçoit 0gr,007 de congestine noire (une congestine noire très bien purifiée). Effet absolument nul. Alors on lui injecte 0gr,007 de congestine jaune très pure. Aussitôt elle a de la diarrhée, de l'abattement, ne peut plus se tenir debout, et pendant un moment est tout à fait insensible. Mais ces symptômes graves disparaissent vite.

Angélique, déjà expérimentée deux fois (et qui a reçu de la congestine noire et de la congestine jaune), reçoit d'abord 0gr,007 de congestine noire. Nuls effets. Alors on lui injecte de la congestine jaune, 0gr,007, et aussitôt se déclarent des phénomènes graves d'anaphylaxie qui, d'ailleurs, passent vite.

Ces expériences sont extrêmement instructives ; montrant qu'un chien anaphylactisé par la congestine noire est beaucoup plus sensible à l'injection déchaînante de congestine jaune qu'à celle de congestine noire elle-même.

Si l'on compare ces résultats aux injections faites avec les crépitines noire et rouge, on est amené à conclure que, dans une toxine naturelle, il y a probablement deux substances différentes, l'une surtout préparante, l'autre surtout déchaînante, ce qui infirme dans une certaine mesure l'apparente spécificité de l'anaphylaxie.

VI

Antianaphylaxie avec la congestine.

J'ai pu répéter avec la congestine une belle expérience de Besredka sur l'antianaphylaxie. Les résultats ont été très nets.

Le 26 mai, *Cléante* et *La Brie*, préparés par des injections antérieures de congestine, reçoivent dans le péritoine, *Cléante*, $0^{gr},015$ et *La Brie* $0^{gr},017$ de congestine jaune. Ils ne paraissent malades ni l'un ni l'autre, et en effet l'injection péritonéale de congestine qui passe lentement dans le sang ne déchaîne que très difficilement l'anaphylaxie. Pourtant, cette injection a été antianaphylactisante ; car, 48 heures après, quand une autre injection a été faite par la veine, *Cléante* et *La Brie* n'ont présenté que peu de symptômes. *La Brie*, qui avait reçu $0^{gr},024$, a de la diarrhée et vomit, mais il est à peine malade, et d'ailleurs il survit à cette dose, qui sans exception est mortelle, en injection seconde, chez des animaux anaphylactisés. De même, *Cléante* reçoit $0^{gr},021$ dans la veine ; il vomit, mais est à peine malade, conserve toute sa gaieté et survit.

On peut faire l'expérience d'une autre manière, c'est-à-

dire, comme l'a aussi proposé BESREDKA, en faisant l'injection très diluée.

Le 3 mai, on prend 4 chiens préparés par des injections antérieures de congestine, et on injecte à deux d'entre eux la solution concentrée de congestine jaune très pure à 2 p. 100.

Chérubin reçoit 0^{gr},0115 et présente une anaphylaxie très forte. Il meurt le 5 mai.

Almaviva reçoit aussi 0^{gr},0115 et a une intense anaphylaxie. Il meurt au bout de 4 heures.

Au contraire, les 2 autres chiens, qui sont injectés par une solution très diluée à 0,2 p. 1,000 (soit 100 fois plus faible), ne sont pas très malades.

Figaro reçoit 0^{gr},0115, de 4 h. 17 à 6 h. 12. Il a de la diarrhée et un prurit extrêmement fort, frénétique. Mais il n'est pas malade, et d'ailleurs il survit.

Alain reçoit aussi 0^{gr},0115 en injection diluée, de 6 h. 22 à 6 h. 45. Il n'est nullement malade, a des démangeaisons assez fortes. Mais c'est tout, et il survit.

Cette expérience est absolument concluante ; mais je dois ajouter qu'elle ne paraît pas devoir réussir toujours, ou, tout au moins, pour qu'elle réussisse, l'injection doit être faite avec une certaine lenteur. *Marfurius* et *Bélise*, préparés par des injections antérieures, reçoivent le 19 mai : *Marfurius*, 0^{gr},018 de congestine jaune en solution (concentrée) à 2 p. 100 et *Bélise* 0^{gr},021 d'une solution (diluée) à 0,30 p. 100. *Marfurius* et *Bélise* meurent dans la nuit, après avoir eu des phénomènes d'anaphylaxie intense, surtout *Marfurius*.

Mais l'expérience faite sur *Bélise* a donné un résultat bien intéressant, que d'autres expériences viennent nettement confirmer.

De 4 h. 3 à 4 h. 7, elle reçoit 0^{gr},0026 de congestine, dose faible, mais qui suffit à provoquer l'anaphylaxie. De 4 h. 7 à 4 h. 13, sans nouvelle injection, l'état s'aggrave, la respi-

ration est dyspnéique, angoissée. L'animal reste couché par terre, sans pouvoir se relever. Les pupilles sont dilatées, les yeux hagards ; insensibilité absolue, état très grave à 4 h. 17.

A 4 h. 17, on continue l'injection de 4 h. 17 à 4 h. 30. *Pendant l'injection même* (injection de 0gr,195 de congestine), *l'animal se rétablit*, si bien que, lorsque l'injection est finie, *Bélise* va beaucoup mieux, peut aller et venir dans le laboratoire. A 6 heures, elle semble en très bon état.

J'avais déjà mentionné (p. 795, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1909) l'expérience faite avec le chien *Pourceaugnac*, anaphylactisé, qui reçoit 0gr,0037 de congestine. Il est extrêmement malade, mourant, et l'injection d'une dose énorme de 0gr,08 *n'amène aucun changement.*

Avec la crépitine, le résultat est le même. Le chien *Lille*, anaphylactisé, reçoit à 5 heures 0gr,002 de crépitine noire ; la respiration devient dyspnéique, il se couche, très hébété, avec symptômes anaphylactiques très nets. A 5 h. 8, on continue l'injection, et, de 5 h. 8 à 5 h. 12, il reçoit 0gr,008 de crépitine noire. *Il semble qu'il se rétablisse pendant l'injection* même, et, quand l'injection est terminée, il est tout à fait guéri et ne paraît nullement malade.

Cocotte, anaphylactisée, reçoit de 3 h. 20 à 3 h. 24 la dose de 0gr,0033 de crépitine. A 3 h. 27 elle vomit (vomissements fécaloïdes), est hébétée, triste, a de la titubation et de l'incertitude dans la démarche. A 3 h. 30, elle est remise. Alors, de 3 h. 30 à 3 h. 33, on injecte encore 0gr,0033. Nul effet, sinon des démangeaisons. On achève l'injection, qu'on pousse à l'énorme dose de 0gr,014 et les symptômes s'aggravent à peine. La conscience est intacte. L'animal va, vient, peut se tenir debout et se conduire.

On peut expliquer assez facilement tous ces phénomènes d'apparence paradoxale, si l'on se représente bien la différence qu'il y a entre l'injection d'une substance toxique chez un animal normal et l'injection d'un antigène chez un animal anaphylactisé. La substance toxique agit avec d'au-

tant plus d'intensité qu'elle est en quantité plus grande. Soient les doses *a*, 2*a*, 3*a*, 4*a*, etc., l'intensité des phénomènes sera 1, 2, 3, 4, etc. Mais, sur un animal anaphylactisé, la toxicité de l'antigène est nulle en soi ; elle n'acquiert de valeur que par sa combinaison avec la toxogénine. Si donc il n'y a que 2 de toxogénine capables de se combiner avec 2 d'antigène, peu importe qu'on injecte encore 3, 4, 5, 6 d'antigène ; l'intoxication (par l'apotoxine) s'arrêtera, et poursuivra son évolution normale, passagère. En fait, si la quantité de toxogénine est faible, quelques minutes après l'injection de 2 de l'antigène, tout sera terminé, et les injections de 3, 4, 5, 6 d'antigène n'auront plus aucun effet, puisqu'il n'y aura plus de toxogénine libre pour se combiner avec l'antigène et former la seule combinaison qui soit toxique, l'apotoxine.

Supposons, pour bien fixer les idées sur ce point important, que 1 gramme d'émulsine en se combinant avec 1 gramme d'amygdaline, va donner 1 gramme d'acide cyanhydrique, dose immédiatement mortelle, alors, si un animal n'a que $0^{gr},1$ d'émulsine dans son sang, l'injection de 10 grammes d'amygdaline n'aura pas plus d'effet que l'injection de $0^{gr},1$. Aussi, après avoir injecté $0^{gr},1$ d'amygdaline, ne verra-t-on pas croître les effets toxiques, encore qu'on continue l'injection.

C'est probablement de cette manière qu'on peut expliquer très simplement les effets de l'antianaphylaxie. Une très faible dose d'antigène va produire une très faible quantité d'apotoxine, laquelle donnera son effet toxique, *mais se détruira vite* (car c'est le caractère de l'apotoxine d'être rapidement détruite). Alors le sang de l'animal ainsi anaphylactisé contiendra une moindre quantité de toxogénine, puisque une partie de cette toxogénine s'est déjà combinée à l'antigène ; et, par conséquent, il ne pourra plus réagir aux injections déchaînantes ultérieures, ayant perdu tout ou partie de sa toxogénine.

C'est ainsi que les phénomènes les plus paradoxaux de l'anaphylaxie peuvent être expliqués par une théorie extrêmement simple, laquelle n'est que la généralisation du fait élémentaire de l'intoxication cyanhydrique par l'amygdaline et l'émulsine.

VII

De l'anaphylaxie générale.

Je puis démontrer que les animaux ayant reçu une toxine anaphylactisante sont devenus par ce seul fait un peu plus sensibles à l'action des autres poisons.

J'appellerai, pour simplifier, *anaphylaxie générale* cette hypersensibilité plus grande, acquise par des injections antérieures. Cet accroissement de sensibilité générale est un phénomène de grande importance : car il peut dans une certaine mesure expliquer les variations individuelles aux diverses actions toxiques, que présentent des sujets de même espèce, de même âge, de même race.

Je n'ai fait cette démonstration que pour la sensibilité à un seul et unique poison, l'apomorphine, et même pour un seul symptôme de l'intoxication apomorphique, le vomissement. Mais les résultats sont tout à fait probants, et, à ce qu'il semble, légitiment une conclusion générale.

Si l'on prend une solution de chlorhydrate d'apomorphine à $0^{gr},25$ par litre, on constate que les chiens normaux auxquels on injecte dans le péritoine 2 centimètres cubes par kilogramme de la solution, soit $0^{gr},0005$ d'apomorphine, vomissent au bout de 5 à 8 minutes, et cela sans exception. A la dose de $1^{cc},1$, soit $0^{gr},00275$, en général, ils ne vomissent pas.

En outre le vomissement se produit très vite. Les chiens qui sont restés 8 à 9 minutes sans vomir, définitivement ne vomissent pas.

Dose émétisante de l'apomorphine. Chiens normaux.

DOSE EN MILLIGRAMMES par kil.	VOMISSEMENT OU NON.	INTERVALLE ENTRE L'INJECTION et le vomissement (en min.).	DOSE EN MILLIGRAMMES par kil.	VOMISSEMENT OU NON.	INTERVALLE ENTRE L'INJECTION et le vomissement (en min.).
4,0	N.		2,75	V.	5
4,0	N.		2,75	V.	7
3,7	N.		2,75	V.	8
3,7	N.		2,75	V.	
3,7	N.		2,75	N.	
3,5	V.	6	2,75	N.	
3,2	N.		2,75	N.	
3,15	N.		2,75	N.	
3,10	N.		2,75	N.	
3,10	N.		2,75	N.	
3	V.	5	2,75	N.	

Or, chez les chiens qui ont reçu antérieurement de la crépitine ou de la congestine, comme si le centre bulbaire qui préside au vomissement était devenu plus sensible, le vomissement est la règle, pour des doses qui ne font pas vomir les chiens normaux.

Je n'indique pas la dose, car elle a toujours été de $1^{cc},1$ par kilogramme, soit $0^{gr},00275$.

Chiens anaphylactisés par la crépitine : dose de $0^{gr},00275$ d'apomorphine.

NOMS.	DURÉE de L'ANAPHYLAXIE en jours.	VOMISSEMENT OU NON.	INTERVALLE ENTRE L'INJECTION et le vomissement en minutes.
Raminto	14	N.	
Bolivar.	16	N.	
Louisiane	17	V.	11
Concepcion.	17	V.	2
Roscoff.	19	V.	14
Australia	22	N.	
Lille	29	V.	15
Honolula.	34	V.	18
Bornéa.	36	V.	14
Vancouvra	38	V.	6
York.	61	N.	
Diémen[1].	66	V.	6
Dayton.	68	V.	7
Kinley	73	N.	
Hudson	94	V.	7
Texas	102	N.	
Boston.	130	N.	

1. *Diémen* n'a reçu que $0^{gr},00235$ de chlorhydrate d'apomorphine.

Chiens anaphylactisés par la congestine : dose de $0^{gr},00275$ d'apomorphine.

NOMS.	DURÉE de L'ANAPHYLAXIE en jours.	VOMISSEMENT. OU NON.	INTERVALLE ENTRE L'INGESTION d'apomorphine et le vomissement (en minutes).
Alain	15	N.	
Figaro	15	N.	
Géralde	15	V.	54
Scapinette	18	N.	
Dorville.	24	V.	32
Grippe-Soleil. . . .	24	V.	6
Antonio.	24	N.	
Angélique	25	V.	4

NOMS.	DURÉE de L'ANAPHYLAXIE en jours.	VOMISSEMENT OU NON.	INTERVALLE ENTRE L'INGESTION d'apomorphine et le vomissement (en minutes).
Martine	27	N.	
Escarbagnas	43	V.	9
Bélise	48	N.	
Bartholo.	50	N.	
Criquet	60	N.	
Covielle	60	V.	22
La Brie	63	V.	23
Juana	72	V.	5
Lisette	75	N.	
Dorimène	80	N.	
Quiberon.	82	V.	38
Mario	86	N.	
Eraste	93	V.	17
	3. Crépitine et congestine.		
Diafoirus	19	V.	10
Chrysale.	30 (?)	V.	8
Bogota.	60	V.	5
Pueblo.	79	V.	37
Boléro	82	N.	
Jamaïco	171	N.	

La statistique brute nous donne les résultats suivants, même en supposant, ce qui est défavorable à notre hypothèse, que les chiens normaux ont tous reçu une dose plus faible que celle qu'ils ont reçue en réalité ($0^{gr},00275$).

NOMBRE des EXPÉRIENCES.	ÉTAT DES CHIENS EXPÉRIMENTÉS.	ANIMAUX AYANT VOMI.	
		Nombre absolu.	Nombre centésimal.
XXII.	Normaux.	6	27
XVII.	A. par la crépitine.	10	58
XXI.	A. par la congestine.	10	47
VI.	A. par les deux toxines.	4	66
	Ensemble des chiens anaphylactisés.	42	55

Mais cette statistique brute serait erronée, car on a parfaitement le droit d'éliminer : 1° un chien neuf jeune âgé de

moins de six mois (chez les jeunes chiens le vomissement est très facile, et pour de faibles doses); 2° les chiens préparés depuis trop longtemps, ou depuis trop peu de temps (cent jours et plus; 16 jours et moins); 3° les chiens *Dorimène* et *Boston*, qui avaient reçu des toxines chauffées [1].

On peut donc compter ces chiens comme des chiens non anaphylactisés.

En outre on peut faire rentrer dans les chiens à crépitine les animaux ayant reçu aussi de la congestine, de même qu'on peut ranger ces chiens dans les chiens à congestine.

Modifiée ainsi, la statistique de ces expériences donne les résultats suivants :

	NOMBRE.	ANIMAUX AYANT VOMI.		MOYENNE de l'intervalle entre l'injection et le vomissement (en min.).
		Nombre absolu.	Nombre centésimal.	
Normaux, non anaphylactisés ou anaphylactisés depuis plus de cent jours.	31	6	19	6
Préparés par la crépitine.. .	17	14	82	12
Préparés par la congestine .	22	13	58	14

Ce sont là des chiffres bien démonstratifs qui établissent, en toute évidence, que la sensibilité au vomissement est devenue plus grande chez les chiens anaphylactisés. Tout se passe comme si le petit groupe de cellules nerveuses bulbaires, qui préside au vomissement, avait été, par l'injection antécédente de toxine, mis dans un état d'éréthisme, de susceptibilité particulière, le rendant plus excitable par les poisons émétisants.

1. Je noterai aussi qu'une chienne, *Spitzberga*, dont la rate avait été enlevée il y a trois mois, a eu un vomissement extrêmement rapide, moins de 3 minutes après l'injection. Je ne la fais pas rentrer dans ma statistique. Cette rapidité extrême du vomissement chez un chien privé de rate mérite d'être retenue.

On remarquera ce fait curieux que, chez les chiens normaux, le vomissement est rapide, tout au plus 8 minutes après l'injection péritonéale d'apomorphine, tandis que, chez les chiens anaphylactisés, le vomissement est parfois très tardif. Chez *Géralde*, par exemple, il n'a eu lieu que 54 minutes après l'injection, chez *Quiberon*, 38 minutes, etc. Tout semble indiquer un processus un peu différent du processus émétisant qui se produit chez l'animal intact.

Je serais tenté de croire qu'une étude nouvelle est nécessaire de l'*anaphylaxie générale*. Tous les auteurs ont jusqu'à présent étudié l'*anaphylaxie spécifique*. Mais l'anaphylaxie générale, provoquée par l'injection d'un antigène, sera sans doute du plus grand intérêt, et elle entraînera, au point de vue pratique, des conséquences importantes.

VIII

Conclusions et Théorie [1].

Il résulte de ces faits une conclusion générale (et c'est la seule sur laquelle j'insisterai dans ce dernier chapitre, car je ne reprends pas ici les nombreux faits de détail mentionnés dans les pages précédentes), c'est que l'injection d'un antigène développe une substance toxogénique (toxogénine) tout aussi régulièrement qu'il développe une antitoxine. Il y a parallélisme absolu entre ces deux fonctions réactionnelles de l'organisme, et on peut avec grand profit les comparer.

La définition de l'antitoxine est : substance qui, mélangée *in vitro* (ou *in vivo*) avec la toxine, en atténue les effets.

La définition de la toxogénine est : substance qui, mé-

1. Je ne donne pas ici les résultats d'autres expériences, faites avec P. Lassablière, sur la numération des leucocytes chez les chiens ayant subi des injections de crépitine et de congestine. Elles prouvent que, même au bout de six mois, il y a encore de l'hyperleucocytose. Ce sera l'objet d'un mémoire ultérieur. (Voy. plus loin p. 320).

langée *in vitro* (ou *in vivo*) avec la toxine, produit un poison bien plus actif que la toxine (poison que j'ai appelé apotoxine), dont les effets sont ceux de l'anaphylaxie.

Quant aux effets de l'apotoxine, poison résultant de la combinaison de la toxogénine avec l'antigène, on peut les diviser, selon leur intensité, en quatre degrés, qui sont les phases de l'anaphylaxie:

1° Excitabilité accrue et prurit.

2° Anxiété respiratoire. Respirations dyspnéiques. Congestion gastro-intestinale. Faiblesse musculaire. Fatigue.

3° Coma. Perte de connaissance. Insensibilité. État asphyxique grave.

4° Mort avec paralysie de la respiration, et congestion hémorragique des appareils gastro-intestinal et pulmonaire.

On peut prouver que la spécificité n'est pas absolue. En effet, dans une toxine naturelle, et probablement dans toute humeur organique toujours très complexe, on peut trouver une substance préparante, différente de la substance déchaînante. On peut, par la chaleur, dissocier la propriété préparante et la propriété déchaînante. Tout se passe comme si la propriété de développer une toxogénine dans le sang n'était pas identique à la propriété de se combiner avec la toxogénine (lentement formée par l'organisme) pour créer l'apotoxine, poison de l'anaphylaxie. Il est vraisemblable que, par une analyse chimico-biologique plus précise, on séparera complètement la propriété préparante et la propriété déchaînante.

D'autant plus qu'on peut démontrer (notamment par la sensibilité au pouvoir émétisant de l'apomorphine) que tout animal ayant reçu une injection anaphylactisante est devenu un peu plus sensible qu'il n'était d'abord : l'injection d'un antigène l'a rendu plus susceptible aux actions toxiques quelconques, encore que ce soit surtout à l'injection du même antigène qu'il soit devenu plus sensible. *Mais il y a une anaphylaxie générale acquise, qui, pour faible qu'elle*

est, n'en est pas moins parfaitement réelle, et a modifié de manière définitive les réactions de l'organisme.

On peut prouver qu'il existe une toxogénine après injection d'un antigène, par les preuves suivantes, toutes assez décisives, isolément, mais qui, réunies, ont une puissance démonstrative absolue.

1° L'injection du sang d'un animal anaphylactisé à un animal neuf anaphylactise l'animal neuf;

2° Le mélange (*in vitro*) du sérum anaphylactique avec l'antigène provoque immédiatement les accidents de l'anaphylaxie;

3° L'injection d'une dose très faible ou très lente d'antigène amène l'antianaphylaxie, par dislocation de la toxogénine, laquelle n'existe qu'en quantité très limitée;

4° Le maximum des effets anaphylactiques obtenus par l'injection de l'antigène chez un animal anaphylactisé est très vite atteint; car il est déterminé par la quantité de toxogénine existant dans le sang, et l'injection d'une dose d'antigène beaucoup plus forte n'augmente pas les accidents anaphylactiques.

On me permettra, pour terminer, une hypothèse qui n'est malheureusement pas susceptible de vérification.

Au point de vue de la finalité des êtres, et de leur adaptation au milieu, on comprend difficilement pourquoi un animal, après une injection première, devient plus sensible à l'injection seconde d'un poison albuminoïdique, alors qu'à l'action d'un cristalloïde il ne réagit pas autrement à la seconde injection qu'à la première.

Ne serait-ce pas — et c'est l'hypothèse non vérifiable que je propose — parce qu'une albumine est susceptible d'entrer dans la composition normale des cellules? Or cela est un danger. Il ne faut pas que les albumines du sérum de cheval, différentes des albumines du sérum de cobaye, entrent dans la structure chimique du protoplpsme cellulaire du cobaye. Autrement dit: *la réaction anaphylactique est une*

fonction de défense pour maintenir intacte et homologue la constitution chimique de chaque espèce animale, et ne pas permettre à des albumines étrangères de s'introduire dans le protoplasma des cellules, ce qui modifierait la structure chimique, spécifique, de ces cellules.

XV

LEUCOCYTOSE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE CHIEN

APRÈS INGESTIONS ALIMENTAIRES, OU INJECTIONS INTRA-VEINEUSES, OU INTRA-PÉRITONÉALES DE TOXINES, DE SÉRUM PHYSIOLOGIQUE ET DE SUBSTANCES DIVERSES (ALBUMINES, PEPTONES, SÉRUM MUSCULAIRE)

Par P. Lassablière et Ch. Richet

I

Technique.

L'appareil dont nous nous sommes servis pour compter les globules blancs est l'hématimètre de Hayem, avec dispositif spécial de Nachet pour projeter le quadrillage sur le fond de la lame à cellule.

Nous avons choisi, pour lieu d'élection de la prise de sang, la petite veine marginale de l'oreille, qui chez le chien est suffisamment apparente, surtout après compression de la partie centrale.

La région était rasée et nettoyée; mais nous ne nous

sommes jamais servis de substances antiseptiques pouvant attirer les leucocytes.

Pour faire la piqûre, au lieu de lancette, nous avons préféré utiliser une simple aiguille ou épingle bien pointue dont la blessure est rapidement réparée. Nous avions en effet à effectuer chez le même animal plusieurs mensurations à des intervalles plus ou moins rapprochés; il fallait donc éviter un traumatisme prolongé de l'oreille. En opérant ainsi, la prise de sang a lieu dans des conditions identiques, et les résultats en sont très comparables. D'ailleurs, toutes les fois que la blessure de l'oreille ne paraissait pas entièrement rétablie, ou que l'oreille n'était pas saine, on prenait le sang en d'autres régions. Après avoir fait sourdre une goutte de sang, nous l'aspirions jusqu'au trait 10 de la pipette, puis nous mélangions le sang ainsi prélevé dans 2 centimètres cubes et demi du liquide de Regaud et Barjon dont nous rappelons la composition :

Chlorure de sodium	3	265 cmc.
Sulfate de soude.	5	
Eau distillée	200	
Gomme.	8	65 cmc.
Eau distillée	100	

On ajoute à 50 centimètres cubes de ce mélange 5 gouttes d'une solution de violet de gentiane à 5 p. 100.

Après agitation, on prélevait une goutte de ce mélange qu'on portait sur la cellule et qu'on recouvrait d'une lamelle couvre-objet spéciale.

Au bout de quelques instants, 5 à 10 minutes environ, les globules tombent au fond de la cellule et il ne reste plus qu'à les compter.

Les globules blancs apparaissent ainsi colorés en bleu, et la numération en est facile, surtout avec l'hématimètre perfectionné de Hayem-Nachet.

Nous comptions d'abord tous les leucocytes apparaissant

dans le grand carré et nous ajoutions la moitié seulement de ceux qui étaient à cheval sur ses bords. Il est évident que les résultats moyens sont d'autant meilleurs que la numération porte sur un plus grand nombre de carrés possible. Nos numérations ont toujours porté sur un minimum de 40 carrés.

La lecture des tables pour calculer les leucocytes par millimètre cube d'après le nombre de globules blancs trouvés, nous permettait d'éviter toute erreur du calcul.

D'ailleurs nos résultats sur des chiens en apparence normaux concordent avec les chiffres trouvés par d'autres auteurs.

Leucocytose chez les chiens normaux.

Chiffres par millimètre cube.

Chez	2	chiens normaux	le chiffre trouvé a été	3 875
—	4	—	—	6 200
—	7	—	—	6 975
—	14	—	—	7 750
—	12	—	—	8 525
—	11	—	—	9 300
—	12	—	—	10 075
—	3	—	—	10 850
—	9	—	—	11 625
—	10	—	—	12 400
—	8	—	—	13 175
—	6	—	—	13 950
—	2	—	—	14 725
—	1	—	—	15 500
—	2	—	—	16 275
—	1	—	—	17 050
—	1	—	—	18 600
—	1	—	—	20 150

Résultats trouvés chez des chiens normaux. Moyenne leucocytaire. — Ainsi sur 105 chiens examinés, 86 chiens, soit 83 pour 100 ont eu un chiffre oscillant entre 6975 et 13 175 leucocytes par millimètre — 6 ont eu moins de 6975 et 13 ont eu plus de 13175.

En faisant la moyenne générale, on trouve comme chiffre moyen leucocytaire 10075.

Or les chiffres trouvés par les auteurs concordent avec les nôtres. Richter et Spiro ont trouvé 9000 (*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak.*, 1894, XXXIV, 296). J. Courmont et Montaguard : 8000; Wettendorff 10611 ; Tallqvist et Wilderand 11500; Biedl et Decastello 12000 (cités par Morat et Doyon, *Traité de Physiologie*, 1906, I, 693). Hayem indique une moyenne de 10000. La moyenne générale des chiffres donnés par les auteurs est donc de 10200. On ne saurait réclamer une similitude plus parfaite avec celle de 10075 que nous avons trouvée sur un nombre élevé de chiens, qui n'a pas été atteint, croyons-nous, jusqu'à ce jour, par le même expérimentateur.

Bien qu'adoptant le chiffre de 10000 comme moyenne, nous avons toujours considéré comme normaux des chiens ayant un chiffre de leucocytes supérieur à 6000 et ne dépassant pas 13000. Chaque fois que nous avons trouvé chez des chiens neufs des chiffres dépassant ces deux chiffres, c'est-à-dire inférieurs à 6000 ou supérieurs à 13000, nous avons considéré ces animaux comme anormaux, et nous ne nous en sommes pas servis. Cela nous est arrivé assez souvent chez des chiens examinés les premiers jours de leur entrée au laboratoire, soit qu'ils fussent fatigués par les courses errantes qui avaient précédé leur capture, soit qu'ils eussent subi un long jeûne, soit qu'ils fussent affectés de leur captivité en des conditions nouvelles. Dans ces cas, les chiffres trouvés étaient manifestement éloignés de la moyenne. Peu à peu cependant, au bout de quelques jours, ces mêmes chiens, qui refusaient à l'arrivée leur pâtée, reprenaient leur appétit et leur gaieté et on constatait au bout d'un temps variable avec chaque chien (environ 6 à 15 jours), que le chiffre leucocytaire était redevenu normal. Il y a là une cause d'erreur qu'on a pu commettre quelquefois et que nous avons tenté d'éviter.

Méthode de calcul. — La veille de l'expérience, c'est-à-

dire de l'injection ou de l'ingestion des différentes substances dont est à étudier l'influence sur la leucocytose, nous faisons sur les chiens choisis une numération qui nous donnait leur chiffre leucocytaire individuel. Le jour de l'expérience, 5 à 6 heures après l'introduction de telles ou telles substances soit dans le sang, soit dans le péritoine, soit dans le tube digestif, comme il sera dit plus loin, nous faisons une autre mensuration qui donnait le chiffre leucocytaire du même animal immédiatement après l'expérience.

On conçoit que, si le chiffre trouvé la veille sur l'animal normal était toujours semblable au chiffre moyen fourni par l'ensemble des résultats que nous venons d'exposer, soit 10000, nous aurions pu nous contenter d'enregistrer le chiffre absolu trouvé après l'expérience. Mais, comme nous le savons par les chiffres donnés plus haut, les chiens normaux ont un chiffre leucocytaire, *individuel,* qui peut varier entre 6000 et 13000. Par suite, on est obligé de tenir compte de ce chiffre initial, et le chiffre absolu trouvé doit être corrigé en conséquence. Pour cela, nous avons tenu compte à la fois du chiffre individuel initial, et du chiffre moyen général. Nous avons supposé — assez arbitrairement — qu'il faut donner 50 p. 100 à chacun de ces deux rapports : rapport avec la moyenne générale 10000, rapport avec le chiffre initial individuel.

Exemple. — Supposons qu'un chien ait donné la veille de l'expérience un chiffre initial de 7000 et le lendemain après l'expérience un chiffre consécutif de 21000.

Nous rapportons le chiffre de 21000 à 7000 soit :

$$\frac{21\,700}{7\,000} = 3$$

En nous limitant à ce rapport, nous eussions dit que le chiffre obtenu après l'expérience était devenu 3 fois plus fort que la normale, soit 30000. Mais en réalité, en comparant le chiffre 21000 avec la moyenne générale des chiens, soit

10000, on a un autre rapport 2,1. Nous adoptons comme chiffre définitif :

$$\frac{3 + 2,1}{2} \times 10\,000 = 25\,500$$

Autrement dit encore — car il importe de préciser ce point essentiel — soit A le chiffre absolu; B le rapport, multiplié par 10000, entre ce chiffre absolu et le chiffre antérieur; nous adoptons comme chiffre définitif :

$$\frac{A + B}{2}$$

Le chiffre de 25500 est donc un intermédiaire entre le chiffre individuel et le chiffre moyen.

II

Leucocytose après ingestion de viande crue ou cuite.

On sait depuis longtemps que l'ingestion des différents aliments d'origine animale peut provoquer de la leucocytose (leucocytose alimentaire). Ch. Cot en 1903 a résumé dans sa thèse inaugurale[1] les différents travaux antérieurs. Il y a ajouté quelques expériences personnelles, desquelles il résulte que la viande de bœuf, surtout la viande de bœuf crue, provoque une forte leucocytose digestive. Mais son étude s'est bornée à cette constatation enregistrée sur un très petit nombre de chiens, sans tenter de l'expliquer.

Nous avons repris cette étude en analysant tout d'abord la différence d'action entre la viande crue et la viande cuite. Pour cela nous avons donné à des chiens de la viande de cheval tantôt crue, tantôt cuite.

Voici un premier tableau indiquant les quantités de glo-

1. Contribution à l'étude de la leucocytose digestive chez le chien normal et chez le chien splénectomisé. (Th. in. Lyon, 1903).

bules blancs par millimètre cube, six heures après l'ingestion de viande crue :

Viande crue.

Noms des chiens.	Quantité de viande par kilogramme (en grammes).	Nombre de leucocytes en milliers (absolu) par millim. cube.	Nombre de leucocytes si la proportion antérieure = 100.	Moyenne entre le nombre absolu et le croît des leucocytes[1].
Mozambique.	200	28,6	240	265
Leipzig . . .	150	17,5	225	200
Nuremberg .	125	15,5	172	165
Berlin[2]. . .	107	12,4	130	125
Barthélemy .	100	17,0	220	195
Heidelberg. .	82	17,9	235	205
Hambourg. .	50	18,6	250	220
Heidelberg. .	50	16,2	200	180
Breslau . . .	50	13,7	180	160
Villedo[2]. . .	40	26,3	220	240
Tatou. . . .	30	13,1	216	175
Villedo . . .	30	13,1	144	140
Tulipio . . .	20	10,0	86	95
Marguerite. .	20	12,4	132	125
Dahlia. . . .	20	9,3	108	95
Dayton . . .	15	9,3	100	95
Petruccio . .	15	12,4	130	125

On peut en déduire pour la leucocytose consécutive à l'ingestion de viande crue :

	Nombre moyen de leucocytes.
De 15 à 20 grammes de viande par kilogramme. . .	107
De 30 à 50 — — . . .	175
De 80 à 150 — — . . .	190
A 200 grammes de viande par kilogramme.	260

Si nous comparons à ces chiffres ceux que donne l'alimentation par la viande cuite, nous voyons une différence extrême.

1. Pour simplifier nous indiquerons seulement ce chiffre dans le cours de ce mémoire. Il signifiera le nombre de leucocytes par centième de millimètre cube de sang : ou. ce qui revient au même, le nombre normal étant 10 000, le rapport p. 100 avec le nombre normal.
2. Un peu aberrant. A éliminer de la moyenne.

Viande cuite.

Noms des chiens.	Quantité de viande par kilogramme (en grammes).	Nombre de leucocytes (absolu) par millim. cube.	Nombre de leucocytes si la proportion antérieure = 100.	Moyenne entre le nombre absolu et le croît des leucocytes.
Vérone . . .	157	11,5	190	150
Modène . . .	146	15,5	155	155
Gambie . . .	126	12,4	130	128
Palerme. . .	50	10,4	104	104
Naples. . . .	50	15,5	126	140
Castillo . . .	43	8,5	77	80
Barbosa. . .	32	7,7	77	77

Ce qui donne :

	Nombre moyen de leucocytes.
De 30 à 50 grammes par kilogramme	100
De 125 à 160 —	145

Or, le travail digestif étant sensiblement le même pour la viande crue et la viande cuite, il s'ensuit que *ce n'est pas la digestion même qui produit la leucocytose* digestive. Puisque cette hyperleucocytose n'est pas due à la digestion de l'albumine, elle ne peut être due qu'à la pénétration dans le sang d'albumine hétérogène. Dans cette hypothèse, l'alimentation par la viande crue laisse passer quelques traces de substances solubles, de nature albuminoïde, qui, sans être attaquées par les sucs digestifs, pénètrent dans la circulation et déterminent la leucocytose tout comme le ferait une injection intra-veineuse. Au contraire l'alimentation par la viande cuite ne peut fournir de pareilles substances solubles car toutes les albumines ont été rendues insolubles par la cuisson.

Cette hypothèse, que nous avons formulée au début de nos recherches, s'est trouvée vérifiée, comme on le verra, par l'ensemble des travaux qui vont suivre.

Notons pour l'instant que ces faits comportent une application immédiate à la zomothérapie, si mal comprise et si mal appliquée, et dont l'influence est désormais expliquée.

En effet, on fait une fâcheuse confusion entre la suralimentation et la zomothérapie. Ces deux thérapeutiques n'ont aucune similitude d'action.

La zomothérapie n'agit pas par la quantité d'azote ingérée et assimilée, mais par l'ingestion de certaines substances indéterminées; nous n'avons cessé de le répéter.

Les faits précédents confirment formellement cette opinion. En outre on est en droit de penser que la zomothérapie agit surtout par la leucocytose active qu'elle provoque. A ce point de vue, cette interprétation de la leucocytose digestive que nous donnons marque une nouvelle étape dans cette voie si féconde.

D'ailleurs, on voit que, pour provoquer la leucocytose digestive, la quantité de viande crue ingérée doit être considérable, au moins de 30 grammes par kilo, ce qui représente, pour un homme de 60 kilogrammes, 1 800 grammes de viande crue. Or on ne peut songer à donner à un malade une telle quantité de viande crue au repas, il convient donc de remplacer la viande par le suc de cette viande, comme l'avaient indiqué autrefois Ch. Richet et Héricourt. Nous allons voir que cette substitution du suc de viande à la viande est parfaitement légitime.

III

De la leucocytose dans la zomothérapie : ingestion de jus de viande crue.

Nous avons vu plus haut que l'alimentation par la viande crue, à la dose de 30 à 50 grammes par kilogramme, provoquait chez le chien une leucocytose active, tandis que la

viande cuite, même à une dose double, n'exerçait aucun effet analogue.

Il était important de savoir à quels éléments de la viande était due cette leucocythémie passagère. Nous avons tenté de séparer la viande (de cheval) en deux éléments : l'élément soluble (jus de viande), l'élément insoluble (viande lavée).

Or nous avons constaté, après avoir donné chacun de ces éléments à des chiens en injestion, qu'il y avait leucocytose après que l'animal avait ingéré du jus de viande, c'est-à-dire les albumines solubles, et que, au contraire, la leucocytose n'était pas augmentée quand les chiens avaient ingéré la viande crue lavée, privée de son suc, c'est-à-dire ne contenant plus d'albumines solubles.

Les tableaux suivants sont très démonstratifs à cet égard.

Jus de viande crue.

Noms des chiens.	Quantité (en gr.) de jus de viande (p^r kilogr.).	Quantité (en gr.) d'albumine en supposant 6 p. 100 dans le jus de viande (p^r kilogr.).	Nombre absolu des leucocytes par centième de millimètre cube.	Croît des leucocytes en supposant le chiffre antérieur sur le même chien égal à 100.	Moyenne entre le croît et le nombre absolu.
Naples . .	7	0,4	31	40	36
Breslau. .	50	3,0	70	180	125
Naples . .	70	4,0	63	200	131
Breslau. .	70	4,0	142	200	170
Algérie. .	165	10,0	193	270	230
Vérone. .	200	12,0	185	240	212

Même jus de viande, après coction à 120°.

Transvaal.	95	5,7	77	65	71

Il résulte de là que le jus de viande cuit est sans action, tandis que, même à la dose de 50 grammes par kilogramme, ce qui ne représente que 3 grammes d'albumine, la leucocytose a apparu.

Viande lavée et exprimée.

Noms des chiens.	Quantité de viande par kilogr.	Quantité d'albumine (par kilogr.) en supposant que cet[te] viande contient 40 p. 100 d'albumine.	Nombre absolu des leucocytes.	Croît des leucocytes.	Moyenne.
Maroc . .	25	10	77	67	72
Leipzig. .	50	20	85	110	98
Transvaal.	150	60	116	138	126
Leipzig. .	200	86	63	75	69

Ainsi la viande lavée, privée de son suc, ne contenant plus d'albumines solubles, est sans effet sur la leucocytose, même à dose énorme. Crue ou cuite, peu importe : il suffit qu'elle ne contienne plus d'albumines solubles.

L'expérience faite avec le jus de viande soumis à la coction, et rendu alors inefficace, indique bien aussi qu'il s'agit de matières albuminoïdes.

Au point de vue (pratique) de la zomothérapie, assurément la dose de 50 grammes de jus de viande par kilogramme est une dose très forte, puisqu'elle représente 250 grammes de viande crue; mais il ne s'agit pas ici d'indiquer les conditions commodes d'un traitement médical. Notre but a été seulement de montrer par quel mécanisme agit avec tant d'efficacité l'administration méthodique de jus de viande. C'est vraisemblablement par la pénétration dans le sang de certaines matières albuminoïdes solubles, ayant échappé à l'action digestive, qui stimulent les leucocytes; et c'est cette stimulation qui sans doute favorise la défense de l'organisme.

IV

Leucocytose après ingestion de viandes d'espèces différentes (cheval, mouton, bœuf, porc, veau, poisson).

Le tableau suivant donne les résultats obtenus en faisant ingérer à des chiens des viandes d'espèces différentes (cheval, porc, bœuf, mouton, veau, poisson). Les différences ne nous permettent pas de conclure définitivement, mais certaines sont assez accusées (poisson 108; mammifères 170; porc 178; veau 150) pour qu'on en puisse tenir compte dans la pratique.

Leucocytose après ingestion de viandes d'espèces différentes.

Viandes crues.

	Quantité par kil. (en grammes).	Leucocytose moyenne corrigée.
Porc.	60	178
Cheval.	60	175
Mouton	60	170
Bœuf	60	155
Veau.	60	150
Maquereau. . . .	100	77
—	50	63

Viandes cuites.

Porc.	60	131
Cheval.	60	110
Mouton.	60	55
Bœuf.	60	65
Veau.	60	116

V

Leucocytose après ingestion d'organes différents (muscles, foie, rate, cerveau, etc.).

Jusqu'à présent, toutes nos expériences avaient porté sur la chair musculaire. Il nous a paru intéressant de recher-

cher si d'autres organes, d'autres tissus pouvaient avoir le même pouvoir sur la leucocytose.

Les résultats obtenus permettent de répondre par l'affirmative, mais encore faut-il que la quantité d'albumine introduite soit suffisante. Nous trouvons là une confirmation de l'hypothèse indiquée plus haut.

Leucocytose après ingestion d'organes différents (muscles, foie, rate, etc.).

Viande ingérée crue.	Quantité de viande ingérée par kilogr.	Quantité d'albumine ingérée par kilogr.		Leucocytose.
	gr.	gr.		
Muscles	60	12	M = 173	175
Rate.	60	12		186
—	**45**	9		**114**
Foie	60	12		232
—	60	12		170
—	60	12		116
Cervelle	90			140
Sérum sanguin de chien.	50	7,5		155
— .	45	6		100

VI

Leucocytose après ingestion de lait cru ou cuit et d'albumine d'œuf.

Nous avons obtenu les mêmes résultats avec le lait qu'avec la viande. Le lait cru seul augmente la leucocytose, mais à la condition que la quantité ingérée par l'animal soit assez considérable pour apporter une quantité d'albumine convenable, destinée à passer en partie dans la circulation sans être modifiée par les sucs digestifs. C'est encore là une confirmation de l'hypothèse formulée plus haut.

Leucocytose digestive après ingestion de lait cru.

Quantité de lait ingérée par kilog.	Quantité d'albumine ingérée par kilog.	Leucocytose.
gr.	gr.	
400	1,6	165
330	1,3	150
250	1,0	162
213	8,5	77
175	7,0	85
172	7,0	114
150	6,0	85
140	6,0	77
103	4,0	63
Ingestion de lait cuit (stérilisé à 110°).		
250	10	77
250	10	77

Enfin, si l'on donne à l'animal une quantité de viande très insuffisante pour provoquer une augmentation du nombre des leucocytes (soit une quantité apportant moins de 10 grammes d'albumine par kilo) et si d'autre part on fait ingérer (en la mélangeant à cette viande) de l'albumine d'œuf, soit sous forme de blancs d'œufs, soit sous forme d'albumine d'œuf desséchée, non chauffée, on observe encore une augmentation manifeste du nombre des leucocytes, comme en témoignent les chiffres suivants :

Leucocytose digestive après ingestion d'albumine d'œuf non chauffée.

Quantité ingérée d'albumine desséchée par kilog.	Quantité de viande surajoutée et calculée en albumine ingérée par kilog.	Leucocytose.
gr.	gr.	
20	4	170
20	8	162
16	8	155
15	8	140
10	12	162
10	8	140
9	8	131

Absence de leucocytose digestive avec des substances pauvres en albumine. — Au contraire quand la quantité d'albumine d'œuf est insuffisante, quand d'autre part on ne la complète pas par l'addition d'albumine de viande crue, la leucocytose n'est pas modifiée.

C'est ce que nous avons observé notamment sur des chiens qui recevaient du blanc d'œuf en trop faible quantité qu'on mélangeait à une substance dépourvue d'albumine, l'amidon.

Quantité d'albumine introduite par kilog. avec des blancs d'œufs.	Quantité d'amidon surajouté (par kilog.)	Leucocytose.
gr.	gr.	
14	10	160
5	10	100
5	10	110
6	10	100

Enfin si on fait ingérer des substances très pauvres en albumine, légumes verts, même en quantité considérable, ce qui n'est pas toujours possible chez le chien, à moins de les introduire par la sonde finement pulpées, et additionnées d'un peu de viande crue, l'absence d'hyperleucocytose montre bien que le travail digestif n'est pour rien dans l'augmentation des leucocytes constatée plus haut avec la viande.

Leucocytose alimentaire après ingestion de substances pauvres en albumine (légumes verts).

	Quantité par kilog.	Quantité d'albumine par kilog.	Viande surajoutée quantité d'albumine par kilog.	Leucocytose.
	gr.	gr.	gr.	
Petits pois.	50	3	2	116
— .	50	3	2	93
Choux. . .	50	1	2	70

VII

Leucocytose après injection de sérum physiologique dans le péritoine NaCl 7,5 p. 1000.

La plupart des substances injectées dans le péritoine, au cours des expériences qui vont suivre, ont été mélangées à du sérum physiologique (NaCl à 7,5 p. 1000). Nous devions donc déterminer, dans les résultats obtenus, la part du sérum physiologique injecté. Pour cela, nous devions connaître l'action de la solution de NaCl à 7,5 p. 1000 sur la leucocytose chez le chien.

Le tableau suivant nous renseigne à cet égard. Il donne les résultats obtenus par les injections de doses différentes de sérum physiologique chez les chiens examinés.

Leucocytose après injection péritonéale de NaCl à 7,5 p. 1000.

Noms des chiens.	Dose injectée par kilog. cc.	Leucocytose.
Missouri.	3,8	158
Naples	3,5	205
Sénégal.	3,3	180
Barbosa.	3,2	200
Dayton	2,0	450
Tatou.	1,7	180
Gabon.	1,5	120
Naples.	1,5	108
Sombrero	1,2	155
Toucan	1,2	70
Naples	1,25	115
Transvaal	1,0	115
Leipzig	1,0	94
Beya	0,5	140
Caire	0,3	175
Dakar.	0,25	118
Aboukir.	0,125	150
Ablas.	0,125	220
Drude.	0,125	134
Abyssinie	0,125	192
El Ksar	0,1	137
Gibraltar	0,1	126

La moyenne générale des XXII chiens précédents donne le chiffre de 160. Néanmoins nous devons éliminer deux chiffres manifestement aberrants fournis par deux chiens, chiffres qui sont trop au-dessus de la moyenne générale (450 et 220) pour qu'on ne les élimine pas.

Après cette correction la moyenne devient 143.

Nous notons que cette hyperleucocytose légère est indépendante de la dose injectée.

En effet au-dessus de 1 centimètre cube de sérum NaCl injecté, la moyenne du nombre de leucocytes est de 142 pour XII chiens.

Au-dessous de 1 centimètre cube, cette moyenne devient 144 pour VIII chiens ; c'est-à-dire qu'elle reste sensiblement pareille.

VIII

Leucocytose prolongée après intoxication.

Nous avons étudié la proportion numérique des leucocytes chez des chiens ayant reçu en injection veineuse une toxine végétale, la crépitine, substance très toxique, dont la dose léthifère est de 0 gr. 001 par kilogramme[1].

Chez ces chiens, examinés longtemps après l'injection de crépitine, et ayant toutes les apparences d'une bonne santé, nous avons constaté les chiffres suivants, du 136e au 164e jour après le début de l'intoxication :

10 075	18 600
11 200	19 375
11 625	19 625
17 050	20 925
17 500	24 800
17 650	29 800

1. V. le mémoire de Ch. Richet sur la crépitine (*Ann. de l'Institut Pasteur*, XXIII, octobre 1909.

Soit sur XII chiens une moyenne de 18185, chiffre nettement supérieur au chiffre moyen 10000.

Tel est le fait essentiel et nouveau qui résulte de ces premières constatations : persistance prolongée de la leucocytose après une intoxication.

Le fait est nouveau; car le seul auteur qui ait cherché à connaître les variations du nombre des leucocytes après des infections anciennes est M. Sacquepée (*Arch. de méd. expér.*, XIV, 1902, 124-129). Il examina en effet des individus 6 mois, 1 an et même 5 ans après une maladie infectieuse guérie, et vit que le nombre des leucocytes n'avait subi que des *variations peu étendues*, mais il ne dit pas lesquelles.

Nous avons alors tenté de suivre la marche de l'hyperleucocytose toxique. Dès le premier jour après l'injection de crépitine, le nombre des leucocytes reste très élevé, et reste tel jusqu'au 15e jour. A partir du 15e jour, l'hyperleucocytose diminue et reste modérée jusqu'au 33e jour; puis du 33e jusqu'au 165e jour, le nombre des leucocytes, tout en restant nettement supérieur au chiffre moyen, s'en rapproche davantage. Voici nos résultats :

1er jour.	29 000	(IV mensurations)
2e, 3e, 4e jour	26 400	(VI —)
5e, 6e, 7e —	29 400	(VIII —)
12e, 13e, 14e, 15e jour . .	27 600	(IV —)
16e, 19e, 20e, 21e — . .	21 700	(VII —)
24e au 33e jour	19 600	(IV —)
34e au 43e —	18 200	(IV —)

Enfin il nous a paru que dans certains cas l'étude de la leucocytose après intoxication permet d'établir un pronostic. En effet, si l'on injecte à l'animal une dose limite très voisine de la dose mortelle (et parfois elle-même mortelle) alors qu'aucun symptôme ne fait prévoir si l'animal va survivre ou mourir (vers le 12e jour, terme ordinaire de la survie), les renseignements fournis par la courbe leucocytaire peuvent

être assez précis pour qu'on soit fixé sur l'issue heureuse ou malheureuse de la maladie.

Voici en effet les chiffres trouvés sur XII chiens dont VI sont morts et dont VI ont survécu après avoir reçu une injection intra-veineuse de crépitine : la numération a été faite du 4[e] au 12[e] jour.

Chiens ayant succombé.		Chiens ayant survécu.	
California.	17 000	Tucaraqua.	26 000
Indiano.	16 000	Ténériffe	42 000
Potomac	15 500	Diafoirus	36 000
Alceste	30 000	Texas.	44 000
Vasco.	7 000	Arkansas	36 000
Chicago.	17 000	Hudson	30 000
Moyenne. . .	17 000	Moyenne. . .	36 000

Ainsi, chez les chiens qui doivent survivre, la leucocytose au 6[e] jour environ est considérable, deux fois plus forte que chez les chiens qui doivent mourir. Nous pouvons voir dans cette constatation une nouvelle preuve du rôle prépondérant que jouent les leucocytes dans la défense de l'organisme et dans la réparation des accidents causés par une intoxication.

Persistance de la leucocytose après une injection de peptone. — Nous venons de voir que l'injection d'une toxine (crépitine) dans le sang est suivie d'une hyperleucocytose qui se prolonge parfois plus de 5 mois.

Un fait analogue, à l'intensité près, se retrouve après injection d'une substance peu toxique, voire même inoffensive : la propeptone.

La propeptone que nous avons expérimentée avait été purifiée par 2 précipitations à l'alcool (propeptone insoluble dans l'alcool à 50 p. 100). Dans ces conditions, injectée à des doses égales ou inférieures à 1 gramme par kilo, elle n'est pas mortelle pour le chien.

Les chiens qui ont servi à nos expériences ont reçu dans

le sang directement les doses, par kilogramme, en grammes, de :

1 0,85 0,84 0,81 0,80 0,52 0,50 0,28 0,23 0,10

Comme nous le verrons plus loin, ces doses, quoique très différentes, n'ont pas déterminé des effets proportionnels sur la leucocytose.

Nombre de leucocytes par centième de millimètre cube (en chiffre absolu).	Moyenne.	Combien de jours après l'injection de peptone?
200, 140.	170	12
162, 201, 138, 136, 176.	165	17
202, 124.	168	20
151, 193.	172	21
138.	138	24
170, 155.	162	33
248, 168, 85, 163, 200, 140, 108	163	42
217, 140.	178	49
140, 201, 131, 225, 232, 141, 148, 217, 113, 217.	196	58
147, 155, 200, 232, 248.	196	65
140, 178.	159	70
140, 93, 131, 124, 77.	113	78

Ainsi, deux mois après l'injection de peptone, il y a encore hyperleucocytose, et ce n'est qu'au bout de deux mois et demi qu'elle a à peu près disparu. C'est là un fait intéressant, qui montre avec éclat l'extrême et prolongée sensibilité des organismes aux agents toxiques, même faibles, puisque, même au bout de 2 mois, on peut encore constater que l'organisme est modifié.

Si, au lieu d'injecter directement dans la veine la propeptone, on l'injecte dans le péritoine, on constate que l'injection d'une faible dose n'a pas des effets aussi prolongés, mais on est frappé cependant de la persistance de l'hyperleucocytose, étant donnée la faiblesse de la dose injectée.

Là encore les résultats sont les mêmes, ou à peu près, selon que le chien a reçu dans le péritoine, par kilogramme, 0,005, 0,0005 ou 0,00005 de propeptone.

Nombre de leucocytes par centième de millimètre cube (en chiffre absolu).	Moyenne.	Nombre de jours pendant lesquels persiste l'hyperleucocytose.
209, 113, 140.	171	2
150, 230, 224, 155, 256 . . .	203	5
140, 310	215	7
185, 224	155	9
295, 85.	195	11
38, 109, 155, 131	108	14
171, 85.	128	16
163, 113, 77, 83.	108	18

Ainsi il faut attendre douze jours pour voir disparaître les effets de cette faible dose de peptone sur la leucocytose.

La leucocytose produite par l'injection intra-péritonéale de peptone ou d'albumine est indépendante de la dose injectée. — Nous avons dit dans le chapitre précédent que les effets sur la leucocytose étaient indépendants de la dose injectée; nous donnons maintenant ici les résultats de nos constatations.

Tout d'abord, nous ferons remarquer que ces résultats ont été obtenus aussi bien avec des solutions de peptone qu'avec des solutions d'albumine.

C'est ainsi que nous avons employé du sérum musculaire préparé aussi aseptiquement que possible et injecté immédiatement après sa préparation, qui durait à peine 10 à 15 minutes. Ce sérum filtré et dilué dans une solution de NaCl à 75 p. 1000 stérilisée, était injecté dans le péritoine le matin vers 9 heures.

L'examen leucocytaire était fait le soir vers 3 heures. En voici les résultats. Ils montrent nettement que la leucocytose qui suit l'injection est indépendante de la dose de sérum dilué.

Injection de sérum musculaire.	Nombre de leucocytes.	Moyenne.
Pur.	130 220	175
Dilué à 1/10.	180	180

Injection de sérum musculaire.	Nombre de leucocytes.	Moyenne.
Dilué à 1/100	180 210 150	190
Dilué à 1/1000	270 210 188	215
Dilué à 1/10000	202	202

Nous devons rapporter une partie des effets obtenus à la solution de NaCl qui servait d'excipient, mais nous savons que pour la même dose injectée (1cc.) les effets produits par cette solution physiologique sont bien moindres (143 au lieu de 180, 190, 215, 202).

L'effet de cette hyperleucocytose considérable obtenue avec le sérum musculaire doit donc être attribué aux albumines coagulables contenues dans ce sérum.

Nous en avons la preuve dans ce fait que ce même sérum musculaire dilué, chauffé à 100°, filtré et stérilisé à nouveau, n'a provoqué qu'une faible réaction leucocytaire, comparable à celle qu'aurait produite la solution physiologique dans laquelle il avait été dilué. Voici en effet les résultats obtenus avec des injections de sérum musculaire chauffé :

Leucocytose.	
150 145 142 124 113 85	Moyenne 140

Les chiffres précédents se rapportent à des chiens neufs. Nous pouvons leur en adjoindre d'autres obtenus sur des chiens qui avaient déjà reçu au préalable quelques injections péritonéales (crépitine) ; les chiffres concordent parfaitement avec ceux que nous avons rapportés plus haut.

	Moyenne de la leucocytose.	Nombre de chiens examinés.
Sérum musculaire.	226	VI
Sérum dilué au 1/10.	180	II
— 1/100	190	III
— 1/1000. . . .	212	VIII
— 1/10000 . . .	205	IV
— 1/100000. . .	175	V

Si, au lieu de s'adresser au sérum musculaire, on emploie des solutions de propeptone purifiée, les résultats sont encore plus concluants, car, pour ces solutions facilement stérilisables, on n'en peut attribuer les effets produits à une intervention microbienne.

Quantité de peptone en solution p. 1000, injection d'un cent. cube.	Leucocytose.	Moyenne.
5	140 193 195 384	228
2,5	242	242
0,5	34[illegible] 188 216 201 194 178 167	212
0,05	208 167 155 300 280 233 220 210 195	221
0,005	212 176	194
0,0005	151 142 126	143
0,00005	145	145

Ainsi une faible dose est presque aussi active qu'une dose mille fois plus forte. Or il faut remarquer que, pour un chien de 10 kilogrammes, l'injection de 1 centimètre cube d'une solution de peptone à 0,005 p. 100 représente la dose extraordinairement faible de 0 gr. 000005 par kilo.

On est donc amené à penser, et c'est là une hypothèse justifiée par les faits précédents, que les actions toxiques exercées par les poisons se produisent à des doses beaucoup plus faibles que nous ne le supposons communément. Si nous ne voyons pas, après l'injection de poisons à dose très faible, se manifester quelques effets sur la pression artérielle, l'iris, le rythme cardiaque, les mouvements de l'estomac et la sécrétion de l'intestin, c'est qu'il y a un système nerveux régulateur qui corrige ces effets toxiques dès qu'ils viennent à se produire, et qui *peut les corriger lorsqu'ils sont minimes*. Mais, quand il s'agit de leucocytes, soustraits à l'action directe du système nerveux, il n'y a pas de régulation possible, et les doses faibles, très faibles, sont alors efficaces.

IX

Conclusions.

1° Sur 105 chiens normaux examinés, le chiffre moyen de la leucocytose a été de 10075 leucocytes par millimètre cube de sang. Ce chiffre n'est pas seulement important en raison du nombre élevé d'animaux sur lesquels il a été obtenu, mais aussi en raison des conditions expérimentales rigoureuses qui ont servi à l'établir.

2° Il existe une leucocytose consécutive à l'ingestion de viande crue. Elle augmente avec la quantité ingérée. Soit 100 le nombre normal des leucocytes.

De 30 à 50 grammes (de viande ingérée par kilo), il est de 175 p. 100.

De 80 à 150 grammes (de viande ingérée par kilo), il est de 190 p. 100.

De 200 grammes (de viande ingérée par kilo), il est de 260 p. 100.

Avec la *viande cuite*, la leucocytose reste relativement très peu importante.

De 30 à 50 grammes (de viande ingérée par kilo), elle est de 100.

De 125 à 160 grammes (de viande ingérée par kilo), elle est de 165.

Ces faits montrent que la leucocytose obtenue après ingestion alimentaire ne doit pas être attribuée, comme on l'a fait jusqu'à présent, à la digestion, mais à la pénétration dans le sang d'albumines hétérogènes. Dans l'alimentation par la viande cuite, comme il n'y a pas d'albumine soluble, il n'y a pas de leucocytose.

Ces faits comportent ainsi une application pratique, en montrant que la zomothérapie agit non par suralimentation, mais en provoquant une leucocytose active, et probablement utile à la défense de l'organisme.

3° L'hyperleucocytose produite par la viande n'est pas due à l'élément insoluble (fibrine musculaire de la viande lavée), mais à l'élément soluble, aux albumines solubles contenues dans le sérum musculaire.

4° L'hyperleucocytose produite par des viandes d'espèces différentes (cheval, bœuf, mouton, porc, veau, poisson) est sensiblement pareille en intensité.

5° L'hyperleucocytose après l'ingestion d'organes ou tissus (foie, muscles, rate, cerveau) est relative à la quantité d'albumine contenue dans ces organes ou tissus (10 grammes d'albumine par kilogramme).

6° Elle dépend du même facteur (quantité d'albumine soluble) après l'ingestion de lait cru ou de blanc d'œuf (10 grammes d'albumine par kilogramme). Elle est nulle après l'ingestion d'albumine coagulée, insoluble (lait cuit, blanc d'œuf cuit).

7° A la dose de 1 centimètre cube par animal, l'injec-

tion de solution de NaCl à 75 p. 100 dans le péritoine provoque une légère, mais constante hyperleucocytose (moyenne = 140).

8° L'injection directe dans le sang d'une toxine végétale (crépitine) provoque une hyperleucocytose qui reste très élevée pendant 15 jours (280), qui est modérée jusqu'au 35e jour (200), et persiste, quoique atténuée, jusqu'au 165e jour (185), c'est-à-dire plus de 5 mois après l'injection.

9° Cette persistance de l'hyperleucocytose se retrouve après des injections de propeptone très diluée plus de 2 mois et demi après l'injection intra-veineuse, après une injection intra-péritonéale plus de 1 mois et demi environ.

10° Cette persistance est d'autant plus intéressante qu'elle survient après des doses injectées remarquablement faibles (0gr. 00005 par kilo d'animal).

11° Elle est à peu près indépendante de la dose injectée après des ingestions intra-péritonéales de propeptone diluée, comme après des injections intra-péritonéales de sérum musculaire dilué. L'hyperleucocytose obtenue ainsi oscille autour de 200, qu'il s'agisse d'une solution à 5 p. 100 ou d'une solution à 0,005 p. 100, c'est-à-dire 1000 fois plus faible.

XVI

DES EFFETS DE L'ABLATION DE LA RATE

SUR LA NUTRITION CHEZ LES CHIENS

Par M. Charles Richet

Les expériences et constatations que je vais exposer ici portent sur treize chiens dératés. J'ai suivi pendant longtemps l'alimentation et la santé de ces chiens, ce qui me permet de donner quelques conclusions fermes sur le rôle de la rate.

Je dirai peu de chose de l'opération même, qui est simple. Il n'y a, si l'on opère antiseptiquement, qu'un seul danger à craindre : l'hémorragie secondaire. Il ne faut donc pas ligaturer en bloc le pédicule splénique; deux fois je l'ai fait; deux fois une hémorragie secondaire au 2e jour a déterminé la mort. Il faut séparer les diverses branches de la splénique, et les ligaturer isolément. En somme l'opération est très facile.

Les suites immédiates sont sans complications, et, au bout d'une dizaine de jours, l'animal est guéri.

Sur les treize chiens opérés, un seul s'est incomplètement rétabli, en ce sens qu'il a conservé une toute petite fistule.

Je n'ai pas essayé d'y remédier, car cette très faible suppuration ne semble pas avoir nui à la santé de l'animal.

Tous ces chiens ont été opérés dans le mois de juin 1911, sauf une chienne, *Spitzberga*, opérée en janvier 1909.

L'histoire de cette chienne est assez intéresante. Elle a pu en effet avoir des petits en janvier 1910 et elle les a allaités. Deux de ses petits, *Rata* et *Splénita*, ont subi en juin l'ablation de la rate. En octobre 1911, *Spitzberga* fut couverte par un chien également dératé (*Toucan*), et elle a mis bas en janvier 1912. Les six petits chiens qu'elle a eus étaient en parfaite santé, et elle les allaitait très bien, ayant beaucoup de lait, lorsqu'elle fut prise subitement d'accidents tétaniques, paraplégie par contracture, avec spasmes musculaires douloureux dans le membre postérieur. (Elle était alors alimentée intensivement avec de la viande crue.) Elle s'est rétablie tant bien que mal, au bout de quelques jours, mais son lait était tari. Elle est encore vivante aujourd'hui (décembre 1913).

Les chiens opérés étaient des chiens à court poil. Voici leurs noms et leurs poids respectifs, au 21 août, au 2 octobre et au 2 novembre (en grammes).

	21 août. kgr.	2 octobre. kgr.	2 novembre. kgr.
Spitzberga.	12,400	13,500	14,600
Spitzbergo.	8,000	8,000	9,000
Algérie	7,500	7,700	7,700
Berlin.	8,400	8,400	8,300
Vérone	6,800	7,200	7,800
Gambie	10,500	10,300	10,900
Toucan	16,000	16,600	16,800
Rata	8,300	8,700	9,000
Splénita.	9,000	9,200	9,500

Tous étaient donc en parfait état de santé le 2 novembre 1912.

Leur alimentation a été comparée à celle de six chiens de même pelage, à poil ras, sauf un, *Illinois*, à poil long.

Le 2 octobre 1911, c'est-à-dire trois mois et demi environ après la splénectomie, les neuf chiens sans rate pesaient 89^{kgr},600, soit en moyenne 9^{kgr},555. Les six chiens avec rate, pris comme terme de comparaison, pesaient 9^{kgr},983.

	kgr.
Sierra	7,800
Maroc	9,900
Dahoméa	10,000
Transvaal.	12,000
Illinois.	7,200
Martinique	13,000

A partir de ce jour ils ont reçu les uns et les autres une alimentation identique exactement pesée, soit une soupe avec : croûtes de pain sec : 15; eau : 75; lait : 10. En outre, chaque chien recevait 15 grammes de viande crue de cheval par kilogramme. Ils ne laissaient jamais une parcelle de cette viande, mais de la soupe, donnée toujours en surabondance, ils laissaient une quantité qui était pesée.

Pendant le premier mois, les chiens sans rate ont consommé plus que les chiens avec rate, et nous eûmes les chiffres suivants :

Consommation de soupe par jour et par kilogramme (en grammes).

	Neuf chiens sans rate.	Six chiens sans rate.	Excès de consommation chez les chiens sans rate.
Du 2 au 28 octobre . .	190	170	20
Du 28 oct. au 5 nov. .	194	183	11
Du 6 nov. au 13 nov. .	176	153	23

Ce qui fait en moyenne, par jour :

188	169	19

Croît par kilogramme et par jour (en grammes).

Chiens sans rate.	Chiens avec rate.	Excès de croît chez les chiens normaux.
3,80	5,16	1,30

Mais, tout en tenant compte de ces chiffres, à partir du 2 novembre, jusqu'au 26 décembre, ils ont été soumis à une même alimentation plus sévèrement mesurée.

Je donnerai ici, par décades de dix jours, leur alimentation, en prenant pour base, non pas l'alimentation par kilogramme d'animal, mais par l'unité de surface.

Les chiffres indiquent en grammes la quantité de pâtée, par jour et par décimètre carré de surface.

Il est, dans ces chiffres, divers points intéressants à signaler.

Tout d'abord, si nous calculons par décade la quantité moyenne de soupe par décimètre carré pour chaque chien, on voit que les chiens sans rate ont toujours consommé davantage.

	Chiens sans rate.	Chiens avec rate.	Excès pour les chiens sans rate.
Décade A . . .	34,5	33,2	1.3
— B . . .	37,0	32,6	4,4
— C . . .	41,8	38,7	3,1
— D . . .	45,5	39,1	6,4
— E . . .	50,2	42,7	7,5
— F . . .	52,6	44,3	8,3

On notera aussi ce fait remarquable, sur lequel j'ai déjà insisté, et qui est d'ailleurs facile à prévoir (*Variations suivant les saisons de la ration alimentaire chez le chien. Trav. du Lab. de Physiologie*, V, 519), c'est que la consommation d'aliments (par des animaux qui peuvent manger à leur appétit) va en augmentant à mesure que la température diminue. Dans les cinq décades qui vont du 2 novembre au 26 décembre, on a eu successivement, pour les quinze chiens, par unité de surface :

Décade A.	33,5
— B.	35,0
— C.	41,0
— D.	43,0
— E.	47,5
— F.	49,0

	CHIENS SANS RATE									TOTAL.
	SPITZBERGA.	SPITZBERGO.	ALGÉRIE.	BERLIN.	VÉRONE.	GAMBIE.	TOUCAN.	RATA.	SPLÉNITA.	
Du 2 au 12 novembre.	36,0	39,5	34,0	20,0	34,5	32,0	33,0	36,0	47,5	312,5
Du 12 au 22 novembre.	39,5	43,5	29,5	31,5	34,5	43,5	32,0	37,5	41,5	333,0
Du 22 novembre au 2 décembre . .	44,5	43,5	26,0	45,5	40,0	49,5	50,0	40,5	36,5	376,0
Du 2 au 12 décembre.	31,5	50,0	40,0	40,0	49,0	58,0	77,5	42,5	51,5	410,0
Du 12 au 22 décembre	46,5	60,0	50,5	47,5	46,0	58,0	48,5	46,0	55,0	452,0
Du 22 au 26 décembre (4 jours) [1]. .	(51,5)	(75,0)	(47,5)	(49,0)	(39,5)	(62,0)	(46,0)	(56,0)	(48,0)	(473,0)
Moyennes.	38,6	47,3	36,0	36,9	40,8	48,2	42,2	40,6	46,4	

1. Nous ne tiendrons pas compte de ces quatre jours dans le calcul des moyennes.

	CHIENS AVEC RATE						TOTAL.
	DAHOMÉA.	ILLINOIS.	MARTINIQUE.	SIERRA.	MAROC.	TRANSVAAL.	
A) Du 2 au 12 novembre	30,5	25,0	34,5	39,0	27,5	33,0	199,5
B) Du 12 au 22 novembre	35,5	29,5	31,0	41,5	26,5	32,0	196,0
C) Du 22 novembre au 2 décembre.	48,0	33,0	34,5	53,0	28,5	36,0	232,0
D) Du 2 au 12 décembre	36,0	40,0	33,5	53,5	30,0	41,5	234,5
E) Du 12 au 22 décembre	49,0	35,5	42,0	51,0	32,5	46,0	256,0
F) Du 22 au 26 décembre [1] (4 jours).	(50,0)	(44,0)	(42,5)	(53,5)	(33,5)	(42,5)	(266,0)
Moyennes.	39,8	32,6	35,1	49,5	29,0	35,1	

1. Non mis dans la moyenne.

Plus importante est la comparaison individuelle de ces chiens. Elle est d'autant plus intéressante que la mesure par l'unité de surface permet d'éliminer à peu près l'influence de la taille, tandis que, si l'on rapporte les aliments consommés à l'unité de poids, les animaux mangent d'autant plus qu'ils sont plus petits.

En rangeant alors d'après la quantité consommée les quinze chiens susdits, nous avons les chiffres suivants :

Soupe consommée en grammes par jour et par décim. carré.

† *Sierra*	49,5	100
Gambie.	48,2	97
Spitzbergo	47,3	95
Splénita	46,4	94
Toucan.	42,2	87
Vérone.	40,8	83
Rata	40,6	82
† *Dahoméa*	39,8	81
Spitzberga	38,6	78
† *Transvaal*	37,7	76
Berlin	36,9	75
Algérie.	36,0	73
† *Martinique*	35,1	71
† *Illinois*.	32,6	66
† *Maroc*	29.0	59

A vrai dire, de ce tableau, on doit éliminer *Dahoméa* et *Spitzberga*, toutes deux en état de gestation, ce qui modifie d'une manière encore assez peu connue l'alimentation normale.

Il est vrai que *Sierra*, chienne terrier fox en activité musculaire perpétuelle, est de tous les quinze animaux celui qui a mangé le plus[1]. Mais, à part *Sierra*, on voit que les quatre chiens normaux, *Transvaal*, *Martinique*,

1. Pour une autre raison aussi, il faut éliminer *Sierra* de la moyenne. Cette chienne en effet avait ingéré de la crépitine à dose très forte, presque mortelle. Et, quoiqu'en apparence elle fût parfaitement rétablie, elle n'en était pas moins anaphylactisée, et très fortement, comme l'expérience faite, un an après, l'a établi. (Elle est morte en deux heures après l'injection d'une dose inoffensive de crépitine.) Cet état anaphylactique, latent, accompagné d'une leucocytose intense, a exercé une influence notable sur sa consommation organique.

Illinois, *Maroc*, ont eu une consommation moyenne de 33,8; tandis que les autres animaux privés de rate[1] ont une consommation moyenne de 44,8.

Si d'ailleurs on ne veut pas faire ces trois éliminations (*Sierra*, *Dahoméa*, *Spitzberga*) — et nous croyons qu'elles sont légitimes — on aura les chiffres suivants pour les quinze chiens (et en prenant aussi les 4 jours, du 22 décembre au 26 décembre), qui sont la moyenne générale et totale de 54 jours d'alimentation pour quinze chiens.

Neuf chiens sans rate.	41,9	(114)
Six chiens avec rate.	37,3	(100)

Cette différence de 14 p. 100 (ou de 20 p. 100, si l'on élimine *Sierra*, *Dahoméa*, *Spitzberga* et *Splénita*) se trouve corroborée par la comparaison des poids.

Les chiens avec rate, normaux, ont augmenté par jour et kilogramme, en 54 jours, de $0^{gr},370$; les chiens sans rate, de $0^{gr},074$ (soit de 100 à 20).

Alors j'ai cherché à voir comment se comporteraient les mêmes chiens soumis à une alimentation univoque, viande crue de cheval, donnée comme aliment unique. On peut admettre, en chiffres ronds, que 100 grammes de cheval représentent 100 calories.

Il faudra d'abord éliminer *Dahoméa* et *Spitzberga* qui, pendant cette période, ont mis bas et allaité leurs petits.

Nous ferons remarquer que la dernière période n'est pas exactement une décade, mais ne comporte que 8 au lieu de 10 jours. Le froid a été pendant ces 8 derniers jours assez intense pour que la viande dont on nourrissait les animaux fût gelée; ce qui explique la moindre consommation alimentaire pendant cette quatrième décade. Toutefois nous l'introduirons dans la moyenne.

1. *Splénita* est morte en avril, d'inanition probablement, comme je le dirai plus loin. Sa fistule était très superficielle, de minime importance, étant exclusivement cutanée. On est donc autorisé à ne pas l'éliminer de la moyenne.

Viande crue consommée par jour et par décimètre carré.

	SPITZBERGO.	ALGÉRIE.	BERLIN.	VÉRONE.	GAMBIE.	TOUCAN.
Déc. *A'*) 28 déc.- 6 janv. .	20,0	11,4	20,8	14,7	17,6	15,5
— *B'*) 6 janv.-16 janv. .	20,5	14,7	16,4	16,8	19,2	13,9
— *C'*) 16 janv.-26 janv. .	20,7	12,4	14,2	17,8	18,8	15,9
— *D'*) 26 janv.- 2 fév. . .	19,5	8,4	13,4	14,9	16,9	16,8
Moyennes.	20,2	11,7	16,2	16,1	18,1	15,5

	RATA.	SPLÉNITA.	MARTINIQUE.	MAROC.	SIERRA.	ILLINOIS.	TRANSVAL.
Déc. *A'*) 28 déc.- 6 janv. .	15,5	16,4	20,0	14,6	21,0	8,9	11,5
— *B'*) 6 janv.-16 janv. .	15,7	17,6	16,9	14,2	18,7	10,1	12,7
— *C'*) 16 janv.-26 janv. .	11,1	21,4	18,4	14,0	16,1	12,0	11,4
— *D'*) 26 janv.- 2 fév. . .	12,8	18,8	17,0	12,1	16,1	8,7	11,7
Moyennes.	13,8	18,5	18,1	14,0	18,0	9,9	11,8

Mais ces chiffres en eux-mêmes ne signifient rien, si on ne les rapporte soit au poids de l'animal, soit, ce qui est bien préférable, à la surface.

On trouve alors, en ne prenant que la moyenne, résultant des chiffres très homogènes :

Viande crue en grammes par jour et par décimètre carré.

Spitzbergo	20,2	100
Splénita	18,5	92
Gambie.	18,1	90
† *Martinique*	18,1	90
† *Sierra*	18,0	90
Berlin	16.2	80
Vérone.	16,1	80
Toucan.	15,5	78
† *Maroc*	14,0	70

Viande crue en grammes par jour et par décimètre carré.

Rata	13,8	69
Algérie	11,7	58
† *Transval*	11,8	59
† *Illinois*	9,9	49

Nous retrouvons, pour l'alimentation par la viande crue, les mêmes idiosyncrasies que pour l'alimentation par la soupe.

Maroc, *Illinois*, *Algérie* ont mangé le moins. *Sierra*, *Spitzberga*, *Splénita*, *Gambie* ont mangé le plus. *Martinique* fait exception; mais, précisément pendant cette période d'alimentation à la viande crue, il a augmenté de poids et engraissé énormément. Il a passé de 12^{kgr},800 à 16 kilogramme; soit une augmentation presque invraisemblable de 13^{gr},9 par kilogramme et par jour. (ce qui ferait 25 kilogrammes, en un mois pour un homme de 60 kilogrammes!)

Si on l'élimine, ainsi que *Sierra* et *Splénita*, on a, comme chiffres que je crois plus vrais que la moyenne brute :

Sept chiens sans rate, 15,97.

Trois chiens avec rate, 11,45.

La moyenne brute sans élimination est :

Huit chiens sans rate, 16,86.

Cinq chiens avec rate, 14,36.

Ce chiffre de 14^{gr},36 par décimètre carré et par jour coïncide avec celui qui résulte de certaines miennes expériences antérieures, faites pour de tout autres destinations.

J'ai trouvé en effet (par décimètre carré et par jour) :

Surya	11,0
Hermione	12,6
Caius	12,7
Andromaque	13,0
Tiberius	13,5
Siva	14,7
Oreste	15,4
Nevers	16,4
Moyenne	13,66

On peut donc dire que, en chiffres ronds, la quantité de viande crue (ou de calories) est de 14 grammes par décimètre carré, chez les chiens normaux, et de 16 grammes pour les chiens dératés.

L'étude des poids corrobore encore cette assertion.

En effet, les cinq chiens normaux ont augmenté, par kilogramme et par jour, de 2gr,94, et les huit chiens sans rate. de 1gr,48 seulement.

Alors j'ai cherché à remplacer l'alimentation normale par l'auto-alimentation, autrement dit à voir comment maigriraient comparativement ces divers chiens soumis au jeûne, et j'ai trouvé les chiffres suivants, du 3 au 7 février,

	3 février. kgr.	7 février. kgr.	Perte absolue par 4 jours (en grammes).
Spitzbergo	10,000	8,800	1 200
Algérie	7,000	7,300	600
Berlin	9,300	8,400	900
Vérone	8,100	7,300	800
Gambie	11,800	10,400	1 400
Toucan	16,200	14,900	1 300
Rata	9,300	8,200	1 100
Splénita	10,500	9,400	1 100
† *Sierra*	8,200	7,500	700
† *Maroc*	10,900	10,100	800
† *Transval*	12,800	12,400	400
† *Illinois*	8,200	7,700	500
† *Dahoméa*	11,200	10,500	700
† *Martinique*	16,000	14,800	1 200

Pour les huit dératés la perte a été par chien en 4 jours de 1kgr,050 et pour les six normaux, par chien et par jour, de 716 grammes.

La différence a été considérable.

Par décimètre carré et par jour, on a les chiffres suivants (en grammes) :

Spitzbergo	6,4
Gambie	6,4
Rata	5,8
Splénita	5,2
Toucan	4,7
Berlin	4,6
Vérone	4,5
Algérie	3,4
Moyenne	5,12
† *Martinique*	4,3
† *Sierra*	3,9
† *Maroc*	3,7
† *Dahoméa*	3,2
† *Illinois*	2,8
† *Transval*	1,7
Moyenne	3,26

Il s'agit là, comme on le voit, d'une différence considérable, qui confirme d'une manière éclatante tous les chiffres antérieurs, relatifs à l'alimentation par la viande ou la soupe. Mais ici, c'est la combustion même des tissus qui, sans qu'on ait besoin de faire intervenir des différences dans la digestion, détermine les différences individuelles.

On peut donc en conclure que si, après l'ablation de la rate, une plus intense alimentation est nécessaire, ce n'est pas parce que les sucs digestifs sont moins puissants, c'est parce que les échanges sont plus actifs.

Enfin j'ai cherché à nourrir les chiens avec des féculents presque exclusivement, et pour cela je leur donnai uniquement du riz cuit à l'eau. (Le riz sec contient environ 7 p. 100 de matière azotée).

Les chiens nourris ainsi au riz pendant 70 jours (7 décades) ont assez mal supporté cette alimentation, ils ont tous beaucoup maigri, si bien que le 23 avril j'ai dû les faire changer de régime. Une partie du riz n'était pas digérée et se retrouvait dans les fèces. Il semble qu'au début l'alimentation ait été bien supportée, mais que plus tard, deve-

nant de plus en plus insuffisante, elle ait déterminé un notable amaigrissement.

Si, en effet, nous comparons leurs poids au 1er jour, au 40e et au 70e jour, nous trouvons :

	Poids absolu			Soit 100 au 1er jour :	
	1er jour 13 février.	40e jour 23 mars	70e jour 22 avril.	40e jour.	70e jour.
Spitzbergo . .	9,5	8,0	7,3	84	77
Algérie . . .	7,7	8,3	7,1	108	92
Vérone. . . .	7,9	7,0	7,4	89	94
Berlin. . . .	8,7	8,9	7,4	102	85
Gambie . . .	11,2	10,9	9,8	97	87
Toucan . . .	15,4	16,2	14,3	105	93
Rata.	9,2	9,0	8,1	98	88
		Moyennes. . .		97,6	87,6
† *Dahoméa*. . .	10,7	10,2	9,1	95	85
† *Maroc*. . . .	10,5	10,3	9,5	98	90
† *Transval*. . .	12,2	11,3	11,0	92	90
† *Sierra*. . . .	7,8	8,0	7,5	103	96
† *Illinois* . . .	8,1	7,2	6,4	89	79
† *Martinique*. .	15,6	14,0	13,4	90	86
		Moyenne . . .		94,5	Moy. gén. 87,6

On voit que la perte de poids a été exactement la même pour les chiens dératés et pour les chiens avec rate (12,5 p. 100).

Mais dans les 40 premiers jours la perte a été de 38 p. 100, tandis que dans les 30 derniers jours elle a été de 8,7 p. 100; soit par jour dans les 40 premiers jours de 0,95 p. 100 par jour, tandis qu'elle a été de 2,9 p. 100 par jour pour les 30 derniers jours. Les choses se passent inversement dans l'inanition simple.

Je ne résous pas la question, quelque intéressante qu'elle soit. Elle mérite d'être soumise à une étude plus approfondie et tout à fait spéciale, d'autant plus qu'on a relativement peu étudié les effets d'une alimentation riche en féculents et pauvre en albumine, en la prolongeant.

Il n'y a d'observations à faire que pour trois chiens, tous trois dératés.

1° *Vérone*, qui, dans le cours du mois de mars, fut pris d'hypothermie; à ce point que je supprimai le régime du riz pour le mettre pendant une décade au régime de la viande crue, ce qui le rétablit complètement.

2° *Spitzberga* n'a pu être mise au régime du riz qu'à partir du 15 mars, car elle avait été très malade.

Pendant qu'elle allaitait ses six petits chiens, d'ailleurs vigoureux et bien portants, et qu'elle mangeait abondemment de la viande crue, en très grand excès sans doute, elle fut prise d'accidents extrêmement graves : convulsions tétaniformes, paraglégie avec contractures, sans hypothermie. Je supposai qu'il s'agissait là d'une sorte d'intoxication ammoniacale par abus de viande crue, explicable chez un animal qui allaite, dont par conséquent le foie n'est pas en normalité parfaite. Et il semble que mon diagnostic se soit vérifié; car, en supprimant la viande crue, et en donnant ensuite du pain et du lait, peu à peu les phénomènes de crampe, de convulsions et de paraglégie s'amendèrent, et la santé revint complètement. Il est presque superflu de dire que la sécrétion lactée avait cessé. Les petits chiens, dont l'histoire sera exposée plus loin, durent être sevrés.

3° *Splénita* (fille de *Spitzberga.*) Elle était en plein état de santé, mais depuis une vingtaine de jours, elle mangeait à peine et maigrissait beaucoup. Cependant elle n'avait pas d'hypothermie. Alors, espérant qu'elle présenterait des phénomènes analogues à ceux de *Vérone*, je ne suspendis pas l'alimentation au riz; mais elle mourut presque subitement.

A l'autopsie, nulle lésion expliquant la mort, sinon les phénomènes anatomo-pathologiques de la mort par inanition (mort le 13 avril.) Elle avait baissé de 10^{kgr},800 à 7^{kgr},700, soit de 28 p. 100. La cicatrice de la splénectomie était parfaite, un moignon enduré adhérait à l'épiploon, au niveau de la grande courbure de l'estomac.

Voici les chiffres relatifs à la consommation du riz pendant 70 jours.

Pâtée de riz par décimètre carré et par jour par décades du 13 février au 23 avril 1912.

DÉCADES.	SPITZBERGO.	ALGÉRIE.	VÉRONE.	BERLIN.	GAMBIE.	TOUCAN.	RATA.
1	22	24	26	19,5	23,5	24	15,5
2	37	45,5	42	34,5	39,5	43,5	45
3	19,5	23	10	18,5	34	30	25,5
4	19	19	?	20,5	21,5	25,5	18,5
5	20	21,5	5,7	18,5	23	22,5	22,0
6	25	16,5	23,5	19,5	18,5	17,0	11,5
7	24,5	7,5	23,0	8.5	18	16,0	17,5
Moyennes. . .	23,9	22,4	21,6	19,9	25,4	25,5	21,9

DÉCADES.	SPLÉNITA.	DAHOMÉA.	MAROC.	TRANSVAL.	SIERRA.	ILLINOIS.	MARTINIQUE.	SPITZBERGA.
1	21	15	16	14	22,5	14	12,5	?
2	43,5	40	35,5	39	48	24,5	31,5	?
3	16,0	25	20,5	23	31	17,5	15,5	?
4	18,5	20	22	16,5	25,5	10	12,5	17
5	8	19	20,5	21,5	30	10,5	15	44.5
6	10,5	17	18	26,5	22	10	14,5	14,5
7	?	11	13	17,5	17	9	18	10,5
Moyennes. . .	19,6	21	20,8	21,7	26,6	13,6	17,1	14,1

Si nous rangeons ces chiens d'après la quantité de riz consommé, par jour et par décimètre carré, en grammes, nous avons :

† *Sierra*	26,6	100
Gambie.	25,4	94
Toucan.	25,5	95
Spitzbergo	23,9	90
Algérie.	22,4	84
Rata.	21,9	82

† *Transval*	21,7	81
† *Dahoméa*	21,0	79
† *Maroc*	20,8	78
Berlin	19,9	75
† *Martinique*	17,1	64
† *Illinois*.	13,6	51

Et nous mettons à part :

Vérone.	21,6
Splénita	19,6
Spitzberga	14,1

La moyenne de consommation pour six chiens sans rate est de 23,16. La moyenne pour six chiens avec rate est de 20,13.

Alors, l'expérience de l'alimentation au riz pouvant être considérée comme terminée, je résolus de les soumettre de nouveau tous au jeûne pendant trois jours,et les poids ont baissé dans les proportions suivantes :

Perte par le jeûne en grammes :

	Poids au 23 avril.	Poids au 26 avril.	Perte absolue en 3 jours.
Vérone	7,000	6,100	900
Spitzbergo . . .	7,200	6,400	800
Algérie[1]	6,400	6,400	000
Spitzberga. . . .	10,600	10,400	200
Berlin.	7,000	6,500	500
Gambie.	9,400	8,800	600
Toucan	14,000	13,300	700
Rata	7,900	7,000	900
† *Sierra*.	7,000	6,300	700
† *Maroc*.	9,000	8,700	300
† *Transval*	10,600	10,100	500
† *Illinois*	6,000	5,700	300
† *Dahoméa*	8,700	8,400	300
† *Martinique* . . .	12,900	12,000	900

1. L'absence de perte de poids s'explique tant bien que mal par ce fait que les chiens pouvaient boire de l'eau pendant leur jeûne.

En calculant la perte par décimètre carré et par jour, on a (en grammes) :

	Vérone	7,2
	Rata	6,7
	Spitzbergo	6,4
†	*Sierra*	5,5
†	*Martinique*	4,9
	Berlin	4,1
	Gambie	4,0
	Toucan	3,6
†	*Transval*	3,1
†	*Illinois*	2,7
†	*Dahoméa*	2,1
†	*Maroc*	1,9
	Spitzberga	1,3
	Algérie	0,0

La moyenne de la perte est pour les huit dératés : 4gr,16 et 3gr,37 pour les six normaux.

Si cette expérience ne donne pas des résultats aussi cohérents que la première, c'est sans doute que l'alimentation au riz avait notablement épuisé ces chiens, alors que le jeûne précédent portait sur des chiens en bon état de santé.

Mais en réunissant les deux expériences de jeûne on a la moyenne suivante, qui représente la perte de poids en grammes par décimètre carré et par jour, pour sept jours de jeûne en deux périodes distinctes (en éliminant *Splénita* et *Spitzberga*, pour lesquelles il n'y a eu que 4 jours et 3 jours).

	Spitzbergo	6,4	100
	Rata	6,2	97
	Vérone	5,7	89
	Gambie	5,5	86
†	*Martinique*	4,6	72
	Berlin	4,4	69
†	*Sierra*	4,3	67
	Toucan	4,2	66
†	*Maroc*	2,9	46
†	*Illinois*	2,8	44
†	*Dahoméa*	2,7	42
†	*Transval*	2,3	36
	Algérie	1,9	30

La moyenne des sept dératés = 4,9 ; des six normaux = 3,3.

Nous avons donc en résumé quatre sortes d'épreuves pour apprécier l'activité de l'assimilation chez ces divers chiens :

1° La soupe de pain ;

2° La viande crue ;

3° La pâtée de riz ;

4° Le jeûne.

Nous allons donc, pour mieux connaître cette activité, et identifier ces quatre ordres d'épreuves, faire égale à 100 la quantité maximale observée chez tel ou tel chien. Cela nous permettra d'apprécier quelle est celle des autres en comparaison,

	Soupe.	Jeûne.	Viande.	Riz.
† *Sierra*	100	67	90	100
Gambie.	97	86	90	94
Spitzbergo . . .	95	100	100	90
Toucan.	87	66	78	95
Rata.	82	97	69	82
† *Transval*. . . .	76	36	59	81
Berlin	75	67	80	75
Algérie.	73	30	58	84
† *Martinique*. . .	71	72	90	64
† *Illinois*.	66	44	49	51
† *Maroc*	59	46	70	78

On peut constater alors que chaque chien a pour ainsi dire son coefficient personnel de combustion (ou pour mieux dire d'alimentation.) Et ils se classent ainsi (moyenne des quatre épreuves) :

Spitzbergo	96
Gambie.	92
† *Sierra*	89
Rata.	83
Toucan.	82
Berlin	74
† *Martinique*	74
† *Maroc*	63
† *Transval*.	63
Algérie[1]	61
† *Illinois*.	53

1. Probablement alimentation insuffisante, puisque, après l'expérience, *Algérie* a maigri beaucoup et a fini par mourir.

Si le chiffre des six chiens sans rate est en moyenne de 81,3, il est chez les six chiens avec rate de 57, soit de 30 p. 100 plus faible.

C'est, au milieu des centaines de chiffres que j'ai dû donner ici — ce dont je m'excuse — le chiffre essentiel à retenir.

Si la consommation des chiens normaux est de 100, celle des chiens dératés est de 140.

Très intéressante aussi est cette constatation, prévue depuis longtemps, mais qu'on n'avait pas donnée encore, je crois, avec autant de certitude, que chaque individualité a son taux spécial de nutrition.

Parmi les chiens normaux *Sierra* a toujours consommé presque le double d'*Illinois* : 100, 67, 90, 100, contre 66, 44, 49, 51, d'*Illinois*.

Parmi les chiens dératés, encore que la différence soit moindre, *Spitzberga* a toujours consommé beaucoup plus qu'*Algérie* : 95, 100, 100, 90, contre 73, 30, 58, 84, d'*Algérie*.

J'ai pris à maintes reprises la température de ces divers chiens. Mais cette mesure est assez délicate ; car les moindres influences changent la température, et il suffit qu'un chien ait couru, ou se débatte pendant qu'on fait la mesure thermométrique pour changer les chiffres obtenus.

Il faut donc éliminer *Rata* qui se débattait énergiquement chaque fois; *Splénita*, dont la fistule abdominale n'était pas guérie, et *Illinois*, le seul de tous les chiens qui soit à long poil, ce qui fait par cela seul une augmentation de température de près de 0°,5, ainsi que je l'ai démontré antérieurement.

Enfin *Vérone* a présenté de curieux symptômes d'hypothermie (29°,1 *sic*) ayant, pendant quatre jours une température inférieure à 35°, ce qui le met en dehors de toute normale rationnelle.

Voici les températures de ces divers chiens (27 mensurations pour chacun).

Gambie	39°,03	Moyenne. . .	38°,74
Spitzbergo	38°,76		
Berlin	38°,75		
Toucan.	38°,42		
† *Martinique*	38°,71	Moyenne. . .	38°,35
† *Transval*	38°,71		
† *Dahoméa*	38°,26		
† *Sierra*	38°,23		
† *Maroc*	38°,21		

Cette différence est minime; mais elle n'est pas négligeable. Un excès constant de 0°,4, c'est un excès tout à fait positif. Je n'ose cependant conclure; car, dans une autre série d'expériences entreprises sur de jeunes chiens dératés appartenant à une même portée, je n'ai pas pu retrouver cet excédent thermique des chiens dératés sur les autres

J'arrive maintenant à l'autre série d'expériences portant sur 8 jeunes chiens.

Six de ces chiens sont les petits de *Spitzberga* et de *Toucan* (tous deux dératés au moment de la conception).

A ces six chiens on en a ajouté deux autres, du même âge, à peu près, nés aussi en janvier 1912 (*Circé* et *Oboka*, petits de *Dahoméa*).

A quatre de ces huit chiens la rate a été enlevée (*Mokado*, *Mascate*, *Nyanza*, *Circé*) en février. Huit ou dix jours après, ils étaient complètement rétablis.

L'expérience a commencé le 14 mars, et nous l'arrêterons au 23 avril.

On leur a donné la soupe ordinaire : croûtes de pain sec, 15 p. 100; eau, 75 p. 100; lait, 10 p. 100.

Un seul fait est à noter, c'est que, comme un des chiens non dératés, *Sultan*, paraissait chétif, mangeait mal, et croissait peu, il m'a paru nécessaire de changer un peu son régime. Du 21 mars au 4 avril il a reçu du lait et de la viande crue, ce qui lui a rendu vigueur et santé. Je noterai à ce propos que l'alimentation à la viande crue est, sauf de très

rares exceptions, l'aliment de choix pour tous les chiens malades.

Soupe (en grammes) par décimètre carré et par jour du 15 mars au 23 avril 1913

DÉCADES.	MOKADO.	MASCATE.	NYANZA.	CIRCÉ.	+ IMAN.	+ KALIFE.	+ OBOKA.	+ SULTAN.
1	42	51	37	36	33	34	35	38
2	45	50	41	38	33	47	35	?
3	44	47	38	37	29	33	34	34
4	43	57	45	40	33	41	36	42
Moyennes .	44,2	51,2	40,0	37,8	32	38,7	35,2	38

La moyenne de la consommation d'aliments pour les quatre chiens sans rate est de 43,3, tandis que celle des quatre chiens avec rate est de 35,9[1].

La marche des poids a été (en grammes) :

	16 mars.	23 avril.
Circé	3,410	4,200
Nyanza	2,715	3,600
Mokado	2,165	3,620
Mascate	1,635	2,610
Totaux. . .	9,925	14,030
† *Iman*	3,155	4,655
† *Sultan*.	1,670	2,880
† *Kalife*.	2,050	2,920
† *Oboka*.	2,580	3,580
Totaux. . .	9,455	14,035

(1) Chez les chiens adultes, pour la même alimentation, soupe de pain, nous avions trouvé par décimètre carré et par jour :

Chiens sans rate, 41,9.
Chiens avec rate, 37,3.
La moyenne générale devient alors :
Chiens sans rate, 42,6.
Chiens avec rate, 36,6.

Le croît a donc été de 41,4 p. 100 chez les chiens sans rate et de 48,4 p. 100 chez les chiens avec rate.

La comparaison est plus rigoureuse encore si l'on élimine *Circé* et *Oboka* qui sont d'une autre portée, tandis que les six autres petits chiens sont les petits de *Toucan* et de *Spitzberga* (ils ressemblent tous les six à *Toucan* et non à *Spitzberga*).

Soupe en grammes et par décimètre carré :

Mokado	44,2	Moyenne . . .	45,1
Mascate	51,2		
Nyanza	40,0		
† *Sultan*.	38	Moyenne . . .	36,2
† *Kalife*.	38,7		
† *Iman*	32		

Et pour le poids p. 100 du croît :

Mokado	32,9	Moyenne . . .	41,8
Mascate	59,9		
Nyanza	32,6		
† *Sultan*.	72,4	Moyenne . . .	54,1
† *Kalife*.	42,4		
† *Iman*	47,5		

Pour donner une signification plus précise à ces chiffres, il faut rapporter le croît à l'alimentation et savoir comment chez les uns et chez les autres est utilisée l'alimentation pour le croît.

Autrement dit nous pouvons calculer combien, pour une quantité d'aliments donnée, il y a eu de croît.

Quantité totale d'aliments du 14 mars au 23 avril (en grammes)

Mokado.	41,200
Mascate.	41,250
Nyanza.	41,900
Circé.	40,100
† *Iman*.	36,240
† *Sultan*[1].	30,280
† *Kalife*	32,290
† *Oboka*	33,770

(1) Rapporté à 40 jours.

Pour 1 kilogramme d'aliments, croît total (en gramme) :

Mokado	35,3	Moyenne . . .	25,0
Mascate	23,9		
Nyanza	21,1		
Circé	19,7		
† *Iman*	41,4	Moyenne . . .	33,7
† *Sultan*.	40,0		
† *Kalife*.	23,9		
† *Oboka*.	29,6		

Ainsi se trouve toujours un excédent d'alimentation chez les animaux dératés.

On remarquera que cette proportion de 25 à 33,7 (c'est-à-dire 100 à 135) est tout à fait comparable à celle de 100 à 140, résultats des expériences sur les chiens adultes.

Conclusions.

Un fait paraît donc incontestable, c'est que chez les chiens dératés l'aliment est consommé en plus grande quantité pour qu'un même résultat de nutrition soit obtenu.

Si les chiens ne sont pas malades, et s'ils ne maigrissent pas; s'ils continuent à croître, à se bien porter, et même, parfois, à engraisser, c'est qu'ils compensent par une alimentation plus abondante cette dénutritution plus active.

Car il ne peut être question d'un trouble digestif. Non seulement aucun trouble digestif n'apparaît — ni inappétence, ni vomissements, ni diarrhée — mais surtout, quand ils sont soumis au jeûne, ils *perdent plus que les chiens normaux*. Et cette expérience est capitale; car elle permet d'éliminer formellement toute altération des sécrétions digestives, puisque la consommation des tissus dans le jeûne n'exige l'intervention d'aucun suc digestif.

Alors quelle est la cause de cette dénutrition plus active?

Est-ce un léger degré d'hyperthermie? La rate agirait-elle par quelque sécrétion interne sur le centre régulateur de la

chaleur? Un moment j'ai été tenté de le croire, quand je voyais, dans la première série expérimentale, mes chiens dératés être toujours en léger excédent thermique sur les chiens normaux. Mais dans la seconde série (celle des jeunes chiens) il n'y a pas eu la moindre différence thermique observable.

S'agit-il d'une stimulation réflexe partant de la cicatrice intrapéritonéale? C'est assez peu vraisemblable.

Toute hypothèse me paraît prématurée, et je ne prétends nullement donner une explication du fait que j'ai établi.

Le fait reste en tout cas, et il est, ce me semble, assez rigoureusement prouvé. Je proposerai de le formuler ainsi.

Chez les animaux dératés, la dénutrition est plus active : par conséquent, pour se maintenir intacts, ils ont besoin de consommer plus d'aliments (*un tiers en plus*) *que les chiens normaux.*

XVII

DÉLIMITATION DE L'ANAPHYLAXIE

Par M. Charles Richet.

La délimitation exacte de l'anaphylaxie est beaucoup plus difficile qu'on n'est tenté de le croire tout d'abord.

En se référant à la définition que j'en ai donnée en 1902, et à mes premières expériences, on peut dire que c'est *un état d'hypersensibilité aux actions toxiques, déterminé, après une certaine période d'incubation, par l'injection ou l'absorption d'une substance hétérogène.*

I

Spécificité de l'anaphylaxie.

L'injection déchaînante doit-elle être de même nature que l'injection préparante?

Le plus souvent, pour ne pas dire presque toujours, quand on a étudié l'anaphylaxie, ç'a été pour comparer une injection préparante et une injection déchaînante identiques.

Mais cette identité n'est pas nécessaire.

Et, en effet, des cas se présentent où il y a anaphylaxie sans identité entre les deux substances : le lait de chèvre anaphylactise pour le lait de vache; le sérum de cheval pour le sérum de lapin, etc., de sorte que l'absolue spécificité n'est pas une condition indispensable.

Même, dans certains cas, les deux substances (la préparante et la déchaînante) peuvent être tout à fait distinctes. Ainsi j'ai pu, dans la congestine des actinies, séparer deux toxalbumines; l'une, que j'appelle congestine jaune, soluble entièrement dans une solution de 60 p. 100 d'alcool; l'autre, que j'appelle congestine noire, insoluble entièrement dans une solution de 30 p. 100 d'alcool. Or on peut nettement constater que la congestine noire, qui est très préparante, n'est absolument pas déchaînante, tandis que des chiens qui ont reçu la congestine noire sont très fortement anaphylactisés pour une injection déchaînante de congestine jaune.

Cette expérience est assez positive pour permettre de conclure non seulement que l'identité entre la substance préparante et la substance déchaînante n'est pas indispensable; mais encore que la soi-disant spécificité nécessaire n'est qu'apparente; car dans les produits complexes que le plus souvent on injecte, tels que le sérum et le blanc d'œuf, il y a peut-être cinquante espèces chimiques diverses, parmi lesquelles peuvent se trouver aussi bien les préparantes que les déchaînantes.

En tout cas, *l'identité entre la substance préparante et la substance déchaînante n'est nullement une condition* sine quâ non *de l'anaphylaxie.*

Il est même des cas dans lesquels l'injection d'une substance hétérogène a produit une anaphylaxie, que j'ai appelée *générale*, en ce sens que les animaux anaphylactisés, c'est-à-dire préparés par une injection antigénique, ont acquis une sensibilité plus grande à *toutes* les intoxications. Ainsi, par exemple, les chiens qui ont reçu de la cré-

pitine ou de la congestine, sont devenus plus sensibles à l'action émétisante d'une solution d'apomorphine.

Puisqu'il y a anaphylaxie, sans identité entre les injections (ou ingestions) préparantes et les injections (ou ingestions) déchaînantes, le problème devient plus ardu. Car où faudra-t-il s'arrêter pour dire qu'il y a ou qu'il n'y a pas anaphylaxie?

L'injection d'un antigène détermine un énorme accroissement de sensibilité pour une injection déchaînante faite, un mois après, de cet antigène; c'est une anaphylaxie évidente, classique.

Or, quand, au lieu d'injecter ce même antigène, on en injecte un autre, et qu'on trouve l'organisme devenu un peu plus sensible, il semble bien qu'on puisse en conclure qu'il y a encore de l'anaphylaxie. Mais cette anaphylaxie non spécifique est le plus souvent incomplète, légère; si légère parfois qu'elle existe à peine (comme dans le cas de l'apomorphine après la congestine). Cela ne veut pas dire qu'elle n'existe pas.

Les phénomènes biologiques — comme tous les phénomènes d'ailleurs — ne sont pas, à la limite, perceptibles. Les transitions sont graduelles, insaisissables, défiant les classifications. Une température de 40°,5 est manifestement de l'hyperthermie et de la fièvre. Cela est vrai pour 39°,5 encore et même pour 38°,5. Mais déjà à 38°, on peut hésiter; et peut-être, à 37°,6 ou 37°,5, ne pourra-t-on plus parler d'hyperthermie.

Jadis les Grecs s'amusaient à calculer quand un individu, à qui l'on arrache les cheveux un à un, devient chauve. La privation d'un cheveu va-t-elle amener la calvitie?

On dit, avec raison, qu'il y a tous les degrés dans l'immunité; des immunités si fortes qu'elles sont presque absolues, des immunités si faibles qu'on peut en contester la réalité.

Il en est ainsi pour les anaphylaxies. L'injection d'un

antigène a transformé l'organisme d'un individu, et l'a anaphylactisé ; très fortement pour une injection déchaînante de ce même antigène ; très faiblement (et parfois si faiblement que ce n'est rien du tout), pour l'injection d'autres antigènes.

On peut donc dire qu'il y a des anaphylaxies très fortes, moyennes, très faibles, et enfin si faibles qu'elles ne comptent plus.

II

De l'état normal.

La difficulté est surtout de préciser ce qu'il faut appeler l'état normal.

Déjà on doit faire une distinction entre les individus qui ont reçu quelque injection par voie intra-veineuse, rectale, sous-dermique, péritonéale, trachéale, etc., et les autres individus, indemnes de toute injection de ce genre. L'expérience a montré qu'une injection sous-cutanée ou intraveineuse modifie d'une manière durable, et peut-être définitive, l'état humoral de tout l'organisme. — Par conséquent, tous les individus injectés sont en réalité, ou au moins en potentialité, d'anaphylaxie.

Il faut même aller jusqu'à dire que tout individu qui a reçu une injection par voie parentérale n'est plus un individu normal.

Il est très près de la normalité, s'il a reçu il y a quinze ans une injection de 0 cc. 1 de sérum de cheval sous la peau ; il en est très loin, s'il a reçu il y a trois mois 15 centimètres cubes de ce même sérum. Mais c'est affaire de degré ; car on peut être tellement près de l'état normal que pratiquement l'état normal et l'état anormal se confondent.

Cette modification de l'état normal par des chimismes infiniment petits ne doit pas nous surprendre ; car nous en

avons des exemples merveilleux dans les immunités acquises. Un individu qu'on a vacciné il y a trente ans reste pendant trente ans réfractaire à la variole; par conséquent pendant trente ans il a été, en réalité, anormal. Tel autre qui a eu la syphilis, tel autre qui a eu la typhoïde, sont devenus réfractaires à la syphilis et à la typhoïde. Ils ont donc cessé d'être, à un certain point de vue, normaux. De même l'individu qui a reçu une injection d'antigène sous la peau ou dans la veine n'est plus un normal.

On pourrait donc théoriquement faire un départ entre deux groupes d'individus, les normaux et les anormaux. Seront normaux, ceux qui n'ont pas reçu d'injections ayant amené quelque antigène directement dans le sang par voie parentérale, ou subi des infections ayant versé quelque toxine sensibilisante dans le sang. Ils sont normaux, parce que nulles injections ou infections n'ont amené quelque substance hétérogène dans leur sang ou à leurs cellules.

Mais à ce compte, le nombre des individus parfaitement et rigoureusement normaux deviendrait extrêmement faible, si tant est qu'il s'en trouve encore.

L'état normal est presque un mythe. Il n'y a que des états individuels qui s'écartent peu ou beaucoup de la normale. Là encore toute limite franche, brusque, est impossible à déterminer.

D'autant plus que l'injection et l'infection ne sont pas les seules causes qui peuvent introduire des substances hétérogènes dans le sang. Il y a encore l'*ingestion*.

Il est bien établi maintenant qu'il existe une anaphylaxie alimentaire, due à l'insuffisante activité chimique des sucs digestifs, ou, ce qui revient à peu près au même, à la pénétration trop rapide de certains antigènes dans le sang. Alors l'ingestion digestive équivaut à l'injection parentérale. Mais comment déterminer s'il y a eu ou non absorption d'un antigène par le tube digestif?

Des chiens — et même des hommes — nourris avec la viande de cheval crue sont plus sensibles à l'injection de sérum de cheval que ne le sont des individus nourris avec du pain. Ils ne sont donc pas tout à fait normaux, puisqu'ils ont acquis un certain degré d'anaphylaxie.

Mais là encore toute démarcation est impossible, comme entre l'hyperthermie et la température normale : car, à la limite, le degré d'anaphylaxie devient tellement faible que c'est à peine si on a le droit de l'admettre.

Enfin, chez les sujets tout jeunes ou nouveau-nés, il y a eu peut-être transmission (de la mère au fœtus) d'un certain degré d'anaphylaxie : c'est une sorte d'anaphylaxie passive tout à fait analogue à l'immunité transmise par la mère au fœtus. Par conséquent, il faut accepter ce paradoxe que l'hérédité a créé un état d'anaphylaxie chez un enfant qui n'a eu ni injection, ni infection, ni ingestion d'autre substance que du lait.

Donc, puisque des causes multiples, inconnues, impossibles à démêler, peuvent amener l'anaphylaxie, ce n'est pas par l'analyse de ces incertitudes que nous pourrons délimiter l'anaphylaxie, mais uniquement par ses effets et ses degrés. Elle apparaîtra après une injection (ou une ingestion) déchaînante, et sera forte, faible, ou presque nulle. Alors, sans qu'il soit possible d'en déterminer la cause, nous serons forcés de dire qu'il y a anaphylaxie.

D'autant plus que bien souvent la cause nous échappe : voici un chien (*Sierra*) à qui j'ai donné, en juin 1911, de la crépitine en ingestion. En juin 1912, je lui injecte une dose inoffensive de crépitine, et il meurt en deux heures, presque foudroyé. Si je n'avais pas pris bonne note de l'ingestion de juin 1911, j'aurais pu conclure à une anaphylaxie spontanée. Et de fait, la seule trace de cette ingestion antérieure, c'est la note que j'ai prise sur mon cahier d'expériences. C'est uniquement parce que la cause de l'extrême susceptibilité de *Sierra* à la crépitine m'était

connue que j'ai conclu à l'anaphylaxie acquise. Si j'avais ignoré l'histoire de *Sierra*, j'aurais conclu à une anaphylaxie spontanée.

Or, quand il s'agit d'un individu de vingt, ou trente ou quarante ans, comment savoir quels antigènes ont, à un jour quelconque de sa longue existence, pu pénétrer dans son sang, par alimentation, voire même par injection ou infection? Toutes ces modalités sont possibles, et la soi-disant anaphylaxie spontanée ne sera qu'une anaphylaxie ordinaire, qui nous serait peut-être facilement explicable si nous étions au courant de toute sa vie passée.

Ainsi, à mesure qu'on serre la question de plus près, on s'aperçoit qu'il n'y a jamais d'état normal, que chaque individu est, par le fait de sa vie antérieure, différent de tous les autres, et par conséquent, s'il est beaucoup plus sensible à une action toxique que les autres individus de son espèce, nous avons le droit de conclure qu'il a été anaphylactisé?

Autrement dit, l'hypersensibilité à une action toxique peut être identifiée à l'anaphylaxie.

Nous ne pouvons pas supposer que tous les individus ont rigoureusement la même sensibilité aux intoxications. Ce serait absurde; mais d'autre part nous ne pouvons admettre que cette sensibilité, quand il n'y a pas eu d'injection ou d'ingestion antérieure, est extrêmement différente.

Il serait très désirable que la question fût étudiée profondément. Malgré son importance, elle n'a guère excité l'attention des savants. Quelles sont les doses maxima, moyennes, minima, pour un même poison chez des individus de même espèce, de même sexe, de même âge, dans des conditions d'alimentation identique et de température extérieure identique? On ne peut rien dire de bien précis à cet égard, mais, *très arbitrairement*, nous pouvons admettre une variation de 1 à 6.

Soit 3 la dose moyenne qui chez divers individus déter-

mine ou la mort, ou un phénomène physiologique bien net (élévation ou abaissement de la pression artérielle, arrêt ou ralentissement ou accélération du cœur, dilatation ou constriction de la pupille, vomissement, hyperthermie, prurit, convulsions, délire, etc.), les variations régulières de cette toxicité ne s'abaisseront pas au-dessous de 1, et ne s'élèveront pas au-dessus de 6[1]. Ce sont là des chiffres arbitraires, au moins pour l'ensemble des poisons; car pour quelques poisons cette variation a été déterminée. Pour les sels métalliques, elle n'est que de 30 p. 100, au lieu de 300 p. 100 que nous admettons ici. C'est donc un chiffre arbitraire, mais qu'il est bon de donner, pour mettre quelque précision dans le langage scientifique ou médical.

On pourrait même étendre à l'immunité ces données numériques. Soit 3, la dose normale toxique, on dira qu'il y a immunité faible quand la dose toxique sera 6, immunité moyenne quand la dose toxique minimum sera entre 18 et 30; immunité très forte quand cette dose dépassera 30.

On serait donc, semble-t-il, autorisé à dire qu'il y a anaphylaxie quand, la dose moyenne toxique étant 3, la dose toxique suffisante pour produire le même effet est au-dessous de 1; et inversement qu'il y a immunité, quand la dose toxique nécessaire est au-dessous de 6.

Et ce sera vrai encore, même quand la cause de cette hypersensibilité est inconnue, même quand on n'a pas dans la vie antérieure de l'individu en question, pu déceler quelque injection, quelque infection, quelque ingestion antérieure, car aussi bien il est impossible de faire la preuve négative qu'il n'y a jamais eu d'ingestion, ou d'infection, ou d'injection préparantes.

On le voit : nous arrivons à cette vraisemblance, qui est certainement une hypothèse, que l'*hypersensibilité* (quand

1. Il faut faire aussi toutes réserves sur l'intégrité des organes. Si le cœur, ou le rein, ou le foie, ou le cerveau, sont malades, des doses, qui seraient inoffensives chez des normaux, peuvent devenir mortelles.

elle va de 3, dose moyenne, à 1) *est due à l'anaphylaxie.*

Pourtant une réserve importante est nécessaire. Les symptômes de l'anaphylaxie classique se présentent avec un aspect caractéristique (urticaire, prurit, état nauséeux, sensation de mal être, angoisse cardiaque, suffocation, vomissements, état comateux). Peut-on parler encore d'anaphylaxie, même quand il s'agit de symptômes tout différents?

Nous avons vu qu'on peut adopter le mot d'anaphylaxie, même quand la cause (injection préparante) est inconnue. Voici que nous sommes amenés à nous demander s'il y a encore anaphylaxie quand les symptômes diffèrent de l'anaphylaxie ordinaire.

Il semble que toute conclusion formelle à cet égard serait téméraire et prématurée.

J'ai vu que la peptone, à des doses très faibles, injectée dans le péritoine, en solutions isotoniques, produisait de l'hypersensibilité manifeste après une période d'incubation. Cette hypersensibilité est certainement de l'anaphylaxie, puisqu'il y a eu injection préparante et injection déchaînante. Et cependant cette incontestable anaphylaxie ne se manifeste que par un symptôme unique; tout à fait différent des symptômes de l'anaphylaxie ordinaire, un léger degré de leucocytose.

On ne doit donc pas nier l'anaphylaxie, même quand les symptômes ordinaires de l'anaphylaxie font défaut, même quand il ne s'agit pas de matières albuminoïdes. Et il semble probable qu'une *sensibilité* aux toxiques, supérieure à la normale, est toujours due à l'anaphylaxie.

Sans doute des études ultérieures éclairciront ce très difficile problème; et feront la part de l'*idiosyncrasie* (hypersensibilité personnelle), et de l'anaphylaxie, ou *hypersensibilité acquise*. Car, en dernière analyse, nous pourrions presque définir brièvement l'anaphylaxie en disant que c'est une *hypersensibilité acquise*.

III

De l'anaphylaxie dans les maladies.

On peut raisonner ainsi quand il y a intoxication par une injection ou une ingestion; car il s'agit là vraiment d'une action toxique, nettement toxique, qui trouve un individu plus sensible. Mais tout devient plus difficile quand dans le cours d'une maladie apparaissent certains phénomènes. A-t-on le droit de parler alors d'anaphylaxie? On peut soutenir que tout symptôme morbide est en réalité un phénomène d'intoxication. Mais comment apprécier la dose de poison? Est-ce par l'intensité des accidents? Et, si c'est par l'intensité des accidents, comment faire la part de ce qui est ou de ce qui n'est pas phénomène anaphylactique?

La maladie est à coup sûr une intoxication, *mais une intoxication dans laquelle la dose du poison est inconnue*. Or, on n'a le droit de parler d'hypersensibilité que si la dose produisant tel ou tel symptôme chez l'individu normal est connue. Aussi les maladies ne peuvent-elles, à ce point de vue spécial de l'anaphylaxie, être assimilées aux intoxications dans lesquelles on connaît la dose de l'injection déchaînante; condition nécessaire pour établir une comparaison entre l'état normal et l'état anaphylactique.

Pourtant, dans certains cas exceptionnels, on a, semble-t-il, le droit de se prononcer pour l'anaphylaxie; car les symptômes sont si nettement ceux de l'anaphylaxie que l'induction est légitime.

Quelques gouttes du liquide d'un kyste hydatique déterminent, si elles sont absorbées, des accidents formidables. Une ponction ascitique amène parfois des symptômes graves. L'ingestion d'œufs, de coquillages, de certaines viandes chez certaines personnes, entraînent des phénomènes morbides aigus. Là toujours il y a manifestement — encore

que la dose soit inconnue — une ingestion déchaînante.

Et, dans quelques affections, comme l'attaque d'asthme, par exemple, la soudaineté des accidents, et la similitude des symptômes autorisent à penser à un état anaphylactique antérieur déchaîné par la production d'une toxine.

Pourtant, quand il n'y a pas eu ingestion directe, ou pénétration directe, subite, d'une substance hétérogène dans le sang, il faut toujours être très réservé; et à plus forte raison dans le cours d'une maladie aiguë, quand les organismes sont intoxiqués par des poisons dont nous ne connaissons ni la quantité, ni même la nature.

IV

Des degrés de l'anaphylaxie. Conclusions.

Revenons aux chiffres que nous indiquions tout à l'heure.

Soit 3 la dose moyenne : on peut rencontrer (toutes conditions d'absorption et d'élimination étant identiques) des individus sensibles à 1, 2, 3, 4, 5, 6. Ceux-là, nous pouvons tous, par définition, les déclarer normaux, non immunisés, ni anaphylactisés.

Mais, si la dose active est inférieure à 1, alors il y a une sensibilité assez forte pour qu'on puisse supposer l'anaphylaxie, c'est-à-dire une sensibilité acquise. Ce sera la définition même de l'anaphylaxie.

Si la dose active est supérieure à 6, la sensibilité est assez affaiblie pour qu'on puisse supposer une immunité acquise.

On pourra alors classer l'anaphylaxie en anaphylaxie légère, moyenne, ou forte, selon que les doses actives seront inférieures à 0,03 (an. forte) à 0,3 (an. moyenne) et 1 (an. légère). De même pour l'immunité.

Ce ne sont que des indications arbitraires, très arbitraires; mais elles seront utiles pour la classification méthodique des phénomènes, encore très obscurs, qu'on a appelés jusqu'à présent, faute de mieux, *idiosyncrasie* ou *anaphylaxie* spontanée.

XVIII

LA RÉACTION LEUCOCYTAIRE

RÉACTION — INTOXICATION — IMMUNITÉ

Par M. Charles Richet.

La réaction leucocytaire peut être définie : la variation du nombre des globules blancs du sang, selon certaines influences physiologiques ou pathologiques. Une toxine, une infection, une alimentation, une hémorragie, un traumatisme, agissent sur les leucocytes et modifient le nombre de ceux qu'on constate dans l'unité de volume du sang circulant. Réaction en plus ou en moins, positive ou négative, elle est importante à étudier.

A vrai dire, la cause de cette variation numérique est fort obscure; et, dans ce mémoire, nous n'en discuterons pas le mécanisme. Plusieurs hypothèses peuvent être présentées, mais nous n'en retiendrons aucune. Il nous suffira de constater le symptôme même, d'en étudier quelques conditions sans chercher à en approfondir l'intime étiologie.

Même nous laisserons de côté les effets des infections, des hémorragies, des traumatismes, et nous ne traiterons

que de la réaction leucocytaire après alimentation, ou après injections parentérales.

Toutes les numérations de leucocytes ont été faites sur le chien par P. Lassablière, et la technique adoptée par lui est très simple, tout à fait précise[1]. C'est avec sa collaboration active que toutes les expériences ont été faites.

La moyenne des leucocytes, pour 105 chiens examinés. a été de 10,075 par millimètre cube de sang. Pour simplifier, nous rapporterons toujours nos chiffres, non au millimètre cube, mais au 100e de millimètre cube. De sorte que nous dirons que la moyenne a été de 100,75, ou, en chiffres ronds, de 100. C'est, d'ailleurs, ce même chiffre qui est la moyenne des chiffres donnés par de nombreux auteurs.

Cependant on trouve parfois, sur des chiens venant du dehors, un chiffre plus fort; il faut alors laisser reposer l'animal quelques jours, et attendre, avant d'expérimenter, qu'il soit revenu à un chiffre plus voisin de la normale, 70 au minimum, 130 au maximum. On ne doit pas considérer comme normaux les chiens qui ont moins de 70 ou plus de 130.

J'ai adopté une méthode spéciale d'évaluation qui permet de tenir compte à la fois du nombre absolu et du nombre individuel. Soit le chiffre 120 trouvé chez un chien normal. Après réaction leucocytaire, il a, je suppose, 180. Or, je n'inscris pas le chiffre 180, mais la moitié de 180, plus la moitié du rapport de 180 sur 120, soit 150; c'est-à-dire $\frac{150}{2}$, c'est-à-dire 75. Par conséquent, j'inscrirai le nombre 165, c'est-à-dire (90 + 75), qui tiendra compte aussi bien, pour moitié, du chiffre absolu 180, et pour moitié, du rapport entre le chiffre absolu et le chiffre constaté antérieurement chez ce même animal.

Et, en effet, on ne peut comparer, encore qu'ils aient ce

1. Voir plus haut. « Leucocytose expérimentale chez le chien », in *Arch. internat. de Physiologie*, 1912, XII, 213-233.

même chiffre absolu 180, deux chiens qui avaient auparavant, l'un 80, l'autre 120. A celui qui avait 80, j'attribuerai 90 + 112,5 (la moitié du rapport de 180 sur 80), c'est-à-dire 202,5; à celui qui avait 120, j'attribuerai 90 + 75 = 165.

Ainsi tous nos chiffres seront le double rapport intermédiaire entre le chiffre individuel et le chiffre moyen.

I

Réaction leucocytaire digestive (alimentaire).

Il est répété communément dans les ouvrages classiques que, pendant la digestion, les leucocytes augmentent.

Il fallait savoir quels aliments provoquent cette leucocytose, et pourquoi.

J'ai constaté, chez le chien, que les albuminoïdes sont seuls actifs et que les albumines crues provoquent la leucocytose, tandis que les albumines cuites sont sans action.

L'expérience est tout à fait nette avec la viande. La chair musculaire cuite, ingérée à la dose de 50 grammes par kilogramme (ce qui ferait, pour un homme de 70 kilogrammes, en un repas, la dose énorme de 3 kil. 500), n'a pas provoqué de réaction leucocytaire (104, 140, 80, 77, 131, 110, 55, 65) en moyenne 95; tandis que la viande crue, à égale dose de 50 grammes, a donné (220, 180, 160, 240, 175, 140, 178, 175, 170, 155, 150) en moyenne 168.

Ainsi *la viande crue provoque une forte réaction leucocytaire, et la viande cuite n'en provoque pas.*

De là on peut conclure que la leucocytose n'est pas due au travail digestif, puisque, ainsi que tous les auteurs classiques l'ont surabondamment démontré, le travail digestif est le même pour la viande crue et la viande cuite. La digestion ne produit pas de leucocytose par elle-même, mais parce qu'au moment de la digestion certaines albumines,

échappant à l'action des sucs digestifs, passent dans le sang, et provoquent la réaction leucocytaire.

Et la démonstration en peut être donnée de la manière suivante. Si l'on exprime le jus de la viande, on a, d'une part, dans le jus de viande, les albumines musculaires solubles; d'autre part, dans la viande exprimée (et lavée pour chasser le jus qu'elle pourrait contenir encore), les albumines insolubles, toutes deux crues également, et ne différant que parce que les unes sont solubles, les autres ne le sont pas. Or les albumines solubles du jus de viande déterminent une réaction leucocytaire forte; les albumines insolubles n'en déterminent pas. Le jus de viande a provoqué une leucocytose de 125, 131, 170, 230, 212, tandis que la viande exprimée et lavée a donné 98, 127, 69 : c'est-à-dire 173 pour le jus de viande crue, et 98 pour la viande lavée. Le jus de viande cuit a donné 71.

On peut donc supposer que, si la viande crue provoque la réaction leucocytaire, c'est parce que certaines matières albuminoïdes solubles passent dans le sang sans avoir été transformées par les sucs digestifs. Elles sont absorbées sans digestion préalable, et constituent alors une substance hétérogène qui stimule les leucocytes.

Pour le dire en passant, la puissante action thérapeutique du jus de viande crue, que j'ai appelée la zomothérapie, n'agit pas du tout par suralimentation. J'ai peine à comprendre qu'on continue à s'obstiner *dans cette énorme erreur* qui consiste à comparer la zomothérapie et la suralimentation. C'est plutôt, en réalité, de l'hypo-alimentation; car la quantité, relativement forte, de 500 grammes de jus de viande, ne représente guère que 30 grammes de matière albuminoïde; c'est-à-dire, en valeur alimentaire, à peu près 125 grammes de viande. Dira-t-on que 125 grammes de viande, c'est de la suralimentation?

Si la zomothérapie agit efficacement, c'est parce qu'elle fait passer dans le sang des albumines hétérogènes. Elle

agit comme une injection parentérale, et non comme une alimentation spéciale; et, de fait, certains individus, après ingestion de beaucoup de jus de viande, sont pris d'une sorte d'excitation, avec accroissement des forces, et un demi-état d'ébriété.

Ne serait-il pas désirable que des médecins entreprissent cette étude de la réaction leucocytaire sur l'homme, cherchant à voir méthodiquement si, par l'alimentation avec le jus de viande ou avec la viande crue, on ne provoquerait pas une leucocytose post-digestive, plus marquée qu'après toute autre alimentation?

Comme la viande, le lait agit, quand il est ingéré cru, sur les leucocytes; mais, quand il est cuit, son action est tout à fait nulle. Toutefois il faut beaucoup de lait, même cru, plus de 200 grammes par kilogramme, ce qui est énorme, pour qu'il se produise une réaction leucocytaire.

L'albumine d'œuf, crue, non coagulée, à des doses variant entre 10 en 20 grammes par kilogramme, a donné une assez forte réaction leucocytaire (170, 162, 155, 140, 162, 140, 131), en moyenne 151.

Ainsi toute cette série d'expériences est absolument concluante. Les albumines provoquent la leucocytose, quand elles sont crues et solubles. La cuisson leur fait perdre tout activité sur les leucocytes, probablement parce que les albumines cuites, insolubles, ne peuvent passer dans le sang qu'après avoir subi une transformation plus ou moins radicale par l'action des sucs digestifs.

Nous pouvons résumer ces faits dans le tableau suivant :

Alimentation avec albumines solubles.

Viande crue	168	Moyenne : 164
Jus de viande.	173	
Albumine d'œuf	151	

Alimentation avec albumines insolubles.

Viande cuite.	95	Moyenne : 97
Viande exprimée et lavée.	98	

Chiffres importants, car ils représentent une moyenne, très homogène, de plus de soixante expériences.

II

Réaction leucocytaire après injection péritonéale.

Il suffit d'injecter une très faible dose de liquide, toxique ou non, dans le péritoine, chez les chiens, pour observer, cinq heures après, une réaction leucocytaire extrêmement nette.

XIV chiens ayant reçu une injection de chlorure de sodium en solution isotonique (stérilisée) ont donné en moyenne 143, quand la quantité de liquide injecté était supérieure à 0 cm^3 1 par kilogramme.

XXXII autres chiens ayant reçu une injection du même liquide, mais à la très faible dose de 0 cm^3 1 par kilogramme, ont donné exactement la même moyenne de 143.

Aussi peut-on en conclure que, dans une très large mesure, la réaction leucocytaire, après injection préalable de la solution isotonique de NaCl, est *indépendante* de la dose injectée.

Si, au lieu d'injecter du NaCl, on injecte une solution de propeptone [1] (stérilisée), on retrouve aussi ce même phénomène d'une réaction leucocytaire presque indépendante de la dose.

Nombre d'expériences.	Quantité de peptone (en grammes) en solution p. 100. Injection de 1 cent. cube.	Leucocytose moyenne.
IV	5	228
VII	0,5	212
IX	0,05	221
II	0,005	194
III	0,0005	145

1. Propeptone purifiée par plusieurs précipitations successives par l'alcool.

Ainsi des solutions très faibles de peptone, à 0 gr. 05 p. 100 déterminent la très forte leucocytose de 221.

Les albumines solubles injectées dans le péritoine ont un effet aussi marqué que la peptone sur la réaction leucocytaire. J'ai expérimenté surtout avec le sérum musculaire (jus de viande crue).

Là encore l'influence de la dose est peu marquée.

Nombre d'expériences.	Sérum musculaire.	Leucocytose moyenne.
VI	Pur	226
II	Dilué à 1/10[1].	180
III	— 1/100.	190
VIII	— 1/1 000. . . .	212
IV	— 1/10 000 . . .	205
V	— 1/100 000. . .	175
XXVIII	Moyenne générale.	198

De là ressort ce fait bien extraordinaire que des doses infiniment petites de plasma musculaire, soit 1 cm^3 d'une solution au dix-millième, provoquent une très forte leucocytose. Notons que 1 cm^3 de plasma musculaire contient à peu près 0 gr. 05 d'albumine, soit, pour un chien de 10 kilos, 0,005. C'est donc la dix-millième partie de 0 gr. 005; c'est à-dire 0 gr. 0000005, qui a été active sur un kilogramme de chien, soit le dix-millième de milligramme.

Et on ne peut objecter que c'est l'excipient (NaCl) qui a été l'élément actif, puisque nous savons, par les nombreuses expériences indiquées plus haut, que la réaction leucocytaire, après NaCl, est 143 et non 198.

Remarquons enfin que, pour le plasma musculaire comme pour le chlorure de sodium, comme pour la propeptone, l'effet leucocytaire est, dans une très large mesure, indépendant de la dose.

De là, semble-t-il, une conclusion générale se dégage, bien importante au point de vue thérapeutique, c'est qu'on

1. Dans une solution stérilisée de NaCl isotonique, à 7 p. 1000.

emploie probablement pour les injections péritonéales des doses beaucoup trop fortes. Il est vrai que, dans le cas actuel, il ne s'agit que des leucocytes, et qu'il y aurait sans doute quelque témérité à adapter à tout l'organisme ce qui a été constaté seulement pour les leucocytes. Tout de même cette efficacité des solutions très faibles doit donner à réfléchir.

Il est indifférent d'injecter 1 cm^3 de plasma musculaire ou 1 cm^3 de liquide ne contenant qu'une dix-millième partie de plasma musculaire. Les solutions contenant (pour 100 cm^3) 5 grammes ou 0 gr. 5, ou 0,05, ou 0,005 de peptone provoquent sensiblement la même réaction leucocytaire.

III

Immunité leucocytaire après injection péritonéale.

En réunissant toutes les expériences dans lesquelles il a été fait une première injection péritonéale de la solution isotonique de NaCl, j'ai pu réunir LV cas, pour lesquels la moyenne a été de 144 (maximum, 220; minimum, 113).

Nous pouvons donc considérer ce chiffre comme tout à fait positif.

Or, trois semaines après, en refaisant sur ces mêmes chiens une seconde injection du même liquide (NaCl en solution isotonique), j'ai constaté ce fait paradoxal et imprévu de l'*immunité*; c'est-à-dire que les chiens qui avaient réagi énergiquement à la première injection (de 100 à 144) ne réagissent pas à la seconde.

Autrement dit, ils ont acquis l'immunité (pour la réaction leucocytaire), au chlorure de sodium.

Et l'expérience est tout à fait décisive; car on peut suivre méthodiquement *le moment où cette immunité s'établit, et le moment où elle disparaît.*

Effets de la seconde injection.

Intervalle entre la 1re et la 2e injection.	Nombre d'expériences.	Leucocytose moyenne.
Du 4e au 17e jour. . .	X	143
Du 19e au 60e jour. . .	XVII	99
Du 63e au 101e jour. . .	IX	141

Ces chiffres sont très éloquents.

La moyenne du chiffre leucocytaire après une première injection est 144.

Du quatrième au dix-septième jour après cette première injection, on trouve 143; après le soixantième jour, on retrouve le chiffre normal 141. Il est inutile d'insister pour montrer que 143 et 141, et c'est le même chiffre, exactement.

Il est donc démontré par ces chiffres nombreux, cohérents, qu'il se fait une immunité contre les injections péritonéales de chlorure de sodium, mais qu'elle ne s'établit qu'au bout de deux semaines, et qu'elle ne dure pas plus de deux mois.

Cette immunité ainsi constatée ne porte que sur un seul phénomène, n'atteint qu'un seul tissu, et dans une seule de ses manifestations. Nous évoluons dans une physiologie qui est absolument soustraite à toute constatation autre qu'un plus ou moins grand nombre de leucocytes. Ni à la première ni à la seconde injection aucun symptôme n'apparaît, et, si nous n'avions pas ce signe objectif, très évident, d'un plus ou moins grand nombre de leucocytes, nous serions forcés de dire que la première injection a été sans effet, et que la seconde injection a été également sans effet.

Mais il n'en est pas ainsi. Une réaction s'est produite que nous décelons : 143 au lieu de 100. Et les leucocytes ont été affectés de telle sorte que trois semaines après, si l'on fait une seconde injection, au lieu de retrouver 143, on trouve 99. Ils sont donc immunisés.

Deux mois après, ils sont revenus à l'état normal, et, après la seconde injection, on retrouve le chiffre normal de 141.

Cette immunité à l'injection de 1 cm³ de solution isotonique se retrouve avec la même netteté pour les injections de 1 cm³ d'une solution de propeptone à 0 gr. 05 ou 0 gr. 005 pour 100.

Sur IX chiens ayant reçu cette injection de propeptone, la leucocytose a été, en moyenne, de 188 (car nous en éliminons II qui ont eu un chiffre exceptionnellement fort, 300 et 280). Mais, à la seconde injection, le chiffre est tout différent, et l'immunité est éclatante.

Intervalle entre la 1re et la 2e injection.	Nombre d'expériences.	Leucocytose.
Du 6e au 20e jour . . .	IV	181
Du 21e au 36e jour . . .	VI	81

Ici l'immunité, et une immunité qui ne s'établit qu'à partir du vingtième jour, est plus nette encore qu'après une injection salée isotonique.

En réunissant ces chiffres relatifs tant à la propeptone qu'à la solution salée isotonique, on voit que, si la réaction leucocytaire est supposée égale à 100, on a pour l'injection seconde :

Pendant les 20 premiers jours (XIV). . .	98
Du 20e au 62e jour (XXIII)	63
Du 62e au 100e jour (IX).	98

Ainsi la démonstration de cette immunité cellulaire, élémentaire, est absolument rigoureuse. Trois semaines après que les leucocytes ont réagi à l'injection, ils sont devenus, pendant un mois et demi encore, incapables de réagir; ils ont été immunisés.

Et pour provoquer cette immunité, il a suffi de quantités prodigieusement faibles, tellement faibles que j'ai pendant lontemps hésité à y croire. Mais, en multipliant les expériences, j'ai dû me rendre à l'évidence, et reconnaître que 1 cm³ d'une solution isotonique de NaCl produit une forte réaction leucocytaire et une immunité consécutive. L'organisme du chien se souvient, pendant deux mois, du centimètre cube de solution isotonique qui a été injectée dans

son péritoine. Peut-être les médecins trouveront-ils là matière à réflexion et essayeront-ils d'obtenir de grands effets avec de petites causes.

IV

Effets des injections intraveineuses.

Les effets des injections intraveineuses sont différents, selon qu'il s'agit de doses fortes ou de doses faibles.

A. *Effets des doses fortes.* — Je n'insiste pas ici sur les effets immédiats, consécutifs à l'injection de peptone ou de térébenthine, effets sur lesquels j'ai jadis appelé l'attention J'ai vu en effet que, trois minutes à peine après l'injection. de peptone, les leucocytes ont complètement disparu, mais que, huit à dix minutes après l'injection, il y a retour à l'état normal.

L'injection, soit de la solution isotonique de NaCl, soit de la crépitine, à dose toxique, mais non mortelle, n'a aucun effet analogue, ce qui prouve que les changements observés dans le nombre des leucocytes ne sont pas dus à une action immédiate, soudaine, mais sans doute à quelque lente et prolongée action.

Je n'insiste pas sur les hypothèses qu'on peut faire à cet égard (alexine, sensibilisatrice, etc.).

Si l'injection de toxine est forte, ou voisine de la dose mortelle, sans cependant être mortelle, la leucocytose est très forte. J'ai expérimenté avec la crépitine (toxine végétale que j'ai extraite de *Hura crepitans*) et j'ai trouvé :

Durée en jours après l'injection.	Nombre d'expériences.	Leucocytose.
1.	IV	290
De 2 à 4.	VI	264
De 5 à 7.	VIII	294
De 12 à 15.	IV	276
De 16 à 21.	VII	217
De 24 à 33.	IV	196
De 34 à 43.	IV	182

Mais le fait surprenant, c'est que, très longtemps après (du cent trente-sixième au cent soixante-quatrième jour), la leucocytose persiste. XII chiens ayant subi une injection de crépitine ont, du cent trente-sixième au cent soixante-quatrième jour, présenté une leucocytose moyenne de 182, chiffre, comme on voit, tout à fait différent de la normale, qui est 100.

Voilà donc une preuve nouvelle, bien propre à nous assurer que la sensibilité des leucocytes est extraordinairement délicate, puisque, six mois après l'injection d'une toxine, l'organisme en a gardé le souvenir.

On peut se demander si les maladies infectieuses qui ont déversé leurs toxines dans le sang, n'ont pas ce même pouvoir, de maintenir une leucocytose durable. Mais je ne connais guère sur ce sujet qu'un mémoire, peu explicite d'ailleurs, de Sacquépée (*Arch. de méd. expér.*, XIV, 1902, 124-129) ; il serait sans doute utile de comparer l'état leucocytaire du sang avant une maladie infectieuse et après cette maladie, voire même longtemps après.

Ce n'est pas seulement avec la crépitine que cet effet prolongé s'observe ; on le constate même après des injections de propeptone, soit dans la veine, soit dans le péritoine.

Des chiens ayant reçu de la propeptone dans la veine, à des doses relativement fortes (de 1 gr. à 0 gr. 1 par kilogr.) ont eu, du douzième au soixante-dixième jour, une leucocytose moyenne de 176.

Après injection de propeptone dans le péritoine à dose très faible, 0,005, ou 0,0005, ou 0,00005 par kilogr., ils ont, pendant douze jours, présenté de la leucocytose (XIV expériences, leucocytose moyenne : 190).

La seule objection qu'on puisse faire à ces expériences (et on ne peut la présenter pour les injections péritonéales), c'est que l'injection veineuse a nécessité une petite opération, la mise à nu de la veine tibiale, et, par conséquent, déterminé une légère suppuration consécutive. Mais je me

suis assuré que, vers le dixième jour, la plaie est toujours guérie. Et, d'ailleurs, dans les expériences qui vont suivre, j'ai évité cette très petite cause d'erreur, car l'injection a été faite directement dans la veine, sans mise à nu préalable. Dans quelques cas, l'injection, au lieu d'être introduite dans la veine, a été faite dans le tissu cellulaire, mais l'absorption a été très rapide, et, par conséquent, presque équivalente à une injection intraveineuse.

B. *Effets des doses faibles.* — Si l'on injecte dans les veines d'un chien 2 cm^3 d'une solution de crépitine très diluée (au dix-millième), on n'observe aucun phénomène immédiat; mais, quarante-huit heures après, il se produit une réaction leucocytaire qui est hors de proportion avec l'infimité de la dose injectée.

Or, comme l'excipient de la crépitine est la solution isotonique de chlorure de sodium, il faut d'abord savoir quel est l'effet de cette injection sur la réaction leucocytaire. Il n'est pas négligeable, et, quarante-huit heures après l'injection, on trouve 140. Il semble qu'on puisse assimiler, au point de vue de la réaction leucocytaire, l'injection péritonéale et l'injection veineuse.

Avec les doses faibles de crépitine, on obtient un effet bien plus marqué, et la réaction leucocytaire monte à 180.

De nouveau, nous voyons la puissance énorme des doses faibles, puisque aussi bien il s'agit d'un centième de milligramme par kilo.

Remarquons même que nous arrivons ainsi presque aux limites de divisibilité de la matière. Il y a, dans 100 grammes de sang, mille milliards de leucocytes; par conséquent, un centième de milligramme agit sur mille milliards de leucocytes, ce qui, pour chaque leucocyte, est un poids de 10^{-15} de crépitine (d'ailleurs mêlée à beaucoup d'impuretés) et possédant une molécule très lourde, qu'on peut évaluer à 10.000, ce qui nous donne pour la quantité évaluée

en molécule-gramme agissant sur un seul leucocyte, la quantité invraisemblablement faible de 10^{-20}.

Après les doses fortes, l'effet leucocytaire dure longtemps; avec les doses faibles, il disparaît vite. Au bout de huit ou dix jours, l'animal est revenu à sa formule hématique normale.

Mais si alors on lui injecte à nouveau de la crépitine, *il est devenu immune*, et la réaction ne se produit pas.

En effet, alors que sur XII chiens neufs la leucocytose avait été de 180, sur VIII chiens soumis à une seconde injection (même dose de crépitine), la réaction a été de 90.

Ici se présente un fait singulier : c'est que cette réaction est interchangeable.

IV chiens ayant reçu une injection de propeptone dans le sang ont eu 175; à la seconde injection, soit de crépitine, soit de peptone, soit de chlorure de sodium, ils n'ont eu que 100.

III chiens, ayant eu après injection de chlorure de sodium 150, n'ont eu, au vingt-troisième jour après l'injection seconde (crépitine, chlorure de sodium ou peptone), que 103.

Pour mieux faire saisir cet interchange entre les substances qui provoquent la réaction leucocytaire, je mentionnerai une expérience tout à fait probante, et cela d'autant plus qu'elle a été entreprise comme contrôle de faits déjà établis par d'antérieures expériences, mais pour lesquels je cherchais une confirmation.

Sept chiens reçoivent, le 26 mai, une même dose de crépitine variant de 0,000017 à 0,000028. P. Lassablière, qui faisait les numérations globulaires, ignorait absolument les conditions diverses dans lesquelles se trouvaient ces VII chiens (le 28 mai).

Or, chez ces VII chiens, il a trouvé alors en leucocytes : 155, 120, 101, 101, 93, 90, 64. Celui qui a eu 155 était le seul qui n'avait pas été injecté précédemment. Les six autres

avaient, le 3 mai, reçu de la crépitine (120, 101, 93, 90), ou de la peptone (101), ou du NaCl (64). Le fait de l'immunité interchangeable s'est donc trouvé vérifié.

Nous avions vu l'immunité interchangeable pour les injections péritonéales; voici que nous la retrouvons pour les injections intraveineuses.

C'est là un fait qui me paraît très important; car il établit (pour la première fois, je crois) ce qu'on peut appeler l'*immunité générale*, c'est-à-dire une immunité pour des substances différentes, aussi différentes les unes des autres que peuvent l'être des solutions de chlorure de sodium, de peptone et de crépitine.

Une conclusion se dégage. La réaction leucocytaire, non la nature des substances injectées, entraîne l'immunité. S'il y a eu une première réaction leucocytaire forte, alors, quelle que soit la substance injectée, il y a immunité pour la seconde injection, quelle que soit la nature de cette injection seconde. L'immunité dépend du chimisme cellulaire et non des forces extérieures à la cellule et agissant sur elle.

Ce qui confirme dans cette opinion, c'est que si, à la première injection, pour telle ou telle cause, la réaction a fait défaut, il n'y a pas d'immunité pour la seconde. Un chien qui, après la première injection de crépitine, n'avait eu (par grande exception) que 108, étant soumis à l'injection déchaînante, a eu 203. Un autre chien, qui n'avait eu (par exception) que 108 à la première injection, a eu à la seconde injection 120; ce qui est un des chiffres les plus forts pour la seconde injection de crépitine. Un autre chien qui, après avoir eu, pour la peptone, 104 à la première injection, a réagi assez fortement à la crépitine, et a eu 149.

Cette remarquable immunité ne se prolonge pas très longtemps. Au bout de vingt-trois jours, elle est très nette; mais, au bout de quarante-cinq jours, elle semble avoir tout à fait disparu.

En effet, deux chiens ayant reçu de la peptone depuis quarante-cinq et cinquante-sept jours ont eu, à l'injection seconde de crépitine, une réaction leucocytaire forte, 213 et 218.

Ce retour à l'état normal au bout de quarante-cinq jours prouve bien l'exactitude de notre méthode. Sauf de rares exceptions, on peut toujours expliquer pourquoi, dans tel ou tel cas, il n'y a pas de réaction leucocytaire. Les anomalies apparentes qu'on constate finissent toujours, quand on les étudie de près, par comporter une explication rationnelle et simple. Toutefois, à la quatrième ou cinquième injection, les résultats, même si l'on a mis de grands intervalles entre les injections, sont confus, et permettent difficilement une conclusion.

*
* *

Encore que ces faits d'immunité générale ne s'appliquent qu'à un phénomène presque latent, qui ne se traduit que par un plus ou moins grand nombre de leucocytes, il me paraît qu'en médecine cette donnée nouvelle est d'une essentielle importance. Avec de petites doses, de très petites doses, on peut immuniser contre un symptôme, et immuniser *généralement*, c'est-à-dire empêcher ce symptôme de se produire, quelle que soit la cause qui le provoque. Je ne sais si, pour les cellules nerveuses, on pourra retrouver la même immunisation générale que pour les leucocytes; mais, étant donnée la grande similitude fonctionnelle de toute cellule vivante, cela me semble assez probable. Le tout sera de trouver ce réactif qui, agissant sur la cellule nerveuse à faible dose, provoquera, au bout de plusieurs jours, une immunité générale qui pourra durer plusieurs semaines. Le problème est posé maintenant, et je laisse aux médecins le soin d'en déduire les conséquences.

Mais, pour rester dans le domaine hématologique, il est bien évident, en tout cas, qu'une injection intraveineuse (ou sous-cutanée), même d'une solution isotonique, est une action thérapeutique déjà énergique. Qui sait si, par cette méthode, avec des solutions diluées de diverses substances, et toujours avec de faibles doses, on ne modifiera pas profondément la réceptivité des organismes?

La puissance vaccinante des liquides microbiens (stérilisés) est établie par un grand nombre de faits absolument positifs. Peut-être la dose injectée est-elle toujours beaucoup trop forte. Peut-être, par d'autres substances, produirait-on le même effet. Toutes ces questions sont à résoudre, et je n'ai pas la prétention de le tenter ici.

J'ai voulu seulement indiquer qu'une voie nouvelle est ouverte, qui conduira certainement à des applications fécondes.

Conclusion.

Je crois devoir résumer, non par des propositions, mais par des chiffres précis, les faits indiqués dans le cours de ce travail.

On pourra se faire ainsi une idée exacte des phénomènes importants, riches peut-être en conséquences pratiques, que nous apporte l'étude de la réaction leucocytaire.

	Leucocytes par centième de millim. cube de sang.
I. — Alimentation	
État normal	100
Après viande crue	168
Après viande cuite	95
Après jus de viande	173
Après viande lavée	98
Après albumine d'œufs crue	151

	Leucocytes par centième de millim. cube de sang.
II. — Injections péritonéales (1 cc., soit 0cc,1 par kilogramme)	
Après injection de NaCl.	143
A la seconde injection de NaCl :	
Pendant les 17 premiers jours après la première injection.	143
Du 18e au 60e jour.	99
Du 63e au 101e jour	141
Après injection de peptone (à 0,05 p. 100).	188
A la seconde injection de peptone :	
Pendant les 20 premiers jours	181
Du 20e au 36e jour.	81
Après injection de jus de viande à 1/1000e	198
III. — Injections intra-veineuses (2 cent. cubes)	
Première injection de crépitine	180
Deuxième injection (après moins de 40 jours) (crépitine, peptone, NaCl)	90
Deuxième injection de crépitine, après 45 jours.	216
Première injection de peptone.	175
Deuxième injection (crépitine, peptone ou NaCl).	100
Première injection de NaCl	150
Deuxième injection (crépitine, peptone ou NaCl).	103

XIX

L'ANAPHYLAXIE ALIMENTAIRE

Par M. Charles Richet.

I

Historique.

Dès l'année 1902, tout de suite après que l'anaphylaxie eut été démontrée, il a été supposé aussitôt que par les voies digestives il pouvait y avoir anaphylaxie. Mais, comme l'anaphylaxie alimentaire est difficile à prouver, variable dans ses effets et dans ses conditions, ce n'est que très tard, en avril 1906, que la réalité de l'anaphylaxie alimentaire a pu être établie par des expériences positives.

C'est, croyons-nous, Rosenau et Anderson qui, les premiers, en ont fait la démonstration positive[1].

Ils ont mélangé aux aliments des cobayes du sérum de cheval desséché, et, en éprouvant ensuite par une injection déchaînante de sérum de cheval ces animaux ainsi alimentés, ils ont vu que sur 9 cobayes, il y eut une mort (en 55');

1. A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum. *Hyg. Laboratory, Washington*, No. 29, avril 1906.

7 cobayes présentant quelques symptômes et ayant guéri, 1 cobaye indemne. La réalité de l'anaphylaxie alimentaire était donc établie.

Non seulement le sérum de cheval, mais la viande de cheval, peut anaphylactiser. Sur 23 cobayes alimentés à la viande de cheval, puis soumis à une injection déchaînante, il y eut un mort; 10 furent indemnes, 12 guérirent après avoir présenté des symptômes d'anaphylaxie.

Des expériences en petit nombre (5) furent faites avec l'alimentation à la viande de bœuf: mais les résultats sont incertains, car les cobayes supportent mal cette alimentation, même mélangée à leurs aliments habituels.

Ces résultats, d'après Rosenau et Anderson eux-mêmes, positifs en soi, ont un point très faible, c'est que la quantité de sérum nécessaire pour sensibiliser un cobaye est extrêmement petite, de 0^{cc},000001, de sorte qu'une érosion quelconque de la muqueuse est peut-être suffisante pour expliquer le passage dans le sang de cette minuscule quantité d'antigène, sans qu'il soit possible alors d'invoquer une anaphylaxie alimentaire véritable.

A partir de 1907 les expériences et observations sur l'anaphylaxie alimentaire se multiplient. Nous allons les étudier brièvement.

A cet effet nous diviserons cette étude en deux parties, connexes, mais distinctes; l'anaphylaxie alimentaire expérimentale, et l'anaphylaxie alimentaire en clinique médicale.

II

Définition de l'Anaphylaxie alimentaire.

Anaphylaxie alimentaire peut s'entendre de deux manières : à savoir, soit l'anaphylaxie par des aliments, soit l'anaphylaxie par absorption digestive.

Or le mot d'anaphylaxie alimentaire ne peut vraiment

s'appliquer aux aliments introduits par voie parentérale. Qu'on injecte du sérum, ou du lait, ou du suc musculaire dans la veine, c'est toujours à peu près le même phénomène, et il importe assez peu que le lait et le suc musculaire soient alimentaires, tandis que le sérum ne l'est pas. *Ce qui caractérise vraiment l'anaphylaxie alimentaire, c'est que l'antigène, quel qu'il soit, alimentaire ou non, a été introduit par le tube digestif*, pour être soumis à l'action des sucs digestifs, et ensuite absorbé par la muqueuse gastro-intestinale.

Quoique l'actino-congestine ne soit pas alimentaire, quand un animal a été anaphylactisé après ingestion de congestine, on peut parler d'anaphylaxie alimentaire. Quoique le lait soit un aliment, l'animal qui a été anaphylactisé par injection intra-veineuse de lait, n'est pas en état d'anaphylaxie alimentaire.

Il faut donc résolument mettre en dehors de l'anaphylaxie alimentaire les cas dans lesquels des substances quelconques (alimentaires ou non) ont pénétré dans le sang par des voies digestives. De même il faut faire rentrer dans l'anaphylaxie alimentaire les cas dans lesquels des substances quelconques (alimentaires, ou non) ont pénétré dans l'organisme par l'absorption dans les voies digestives.

Ici encore trois modalités se présentent, selon qu'il s'agit de l'ingestion préparante ou de l'ingestion déchaînante.

Nous appellerons donc :

A. A. Alimentation préparante suivie d'alimentation déchaînante.

A. I. Alimentation préparante suivie d'une injection déchaînante.

I. A. Injection préparante suivie d'une alimentation déchaînante[1].

De fait l'anaphylaxie alimentaire est *totale* (A. A.) quand

1. Voir plus haut Ch. Richet, L'Anaphylaxie alimentaire par la crépitine.

il s'agit d'ingestion, aussi bien pour la préparation que pour le déchaînement de l'état anyphylactique. Ce sont ces cas qui intéressent le plus les médecins; car, en clinique, les accidents fréquents qu'on observe ne sont guère ni déchaînés, ni préparés par une injection intra-veineuse ou sous-cutanée, mais seulement par des ingestions digestives.

Quant aux anaphylaxies alimentaires du type I. A. et du type A. I. on peut les appeler anaphylaxies alimentaires *partielles*; les observations de Rosenau et Anderson, citées plus haut, sont des anaphylaxies alimentaires partielles, puisque aussi bien il y a eu ingestion préparante et injection déchaînante.

III

Anaphylaxie alimentaire expérimentale.

Après les expériences de Rosenau et Anderson, plusieurs essais d'anaphylactisation par la voie gastro-intestinale furent tentés et ne semblèrent pas réussir.

En 1909, Besredka[1] tenta d'anaphylactiser les cobayes par la voie buccale ou par la voie rectale, *mais sans le moindre succès*[2]. Quoiqu'il s'agisse là d'un échec complet en apparence, Besredka a pu antianaphylactiser des cobayes sensibilisés, en leur donnant du petit lait soit par la voie rectale, soit par la voie buccale, ce qui indique que certains antigènes ont été absorbés par les voies digestives, sans avoir subi les modifications chimiques qui leur font perdre leurs propriétés anaphylactisantes.

Remarquons à ce propos que la voie rectale ne peut être comparée à la voie intestinale, et il ne faut pas considérer comme anaphylaxie alimentaire *vraie*, les cas dans lesquels des antigènes ont été introduits par le rectum. En effet les

1. De l'Anaphylaxie lactique, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1909, XXIII. 166-76.
2. *Ibid.*, p. 169.

colloïdes qui, après injection rectale, pénètrent dans le sang, n'ont pu être modifiés par les sucs digestifs. Ce qui caractérise l'anaphylaxie alimentaire, c'est que les albuminoïdes, malgré leur contact avec les sucs digestifs, n'ont pas subi l'élaboration chimique qui les rend inoffensifs. Or, dans le rectum et le gros intestin, nuls sucs digestifs ne sont là pour transformer les albumines; c'est de l'absorption simple, et il est plus rationnel d'assimiler l'introduction par voie rectale à l'introduction par voie sous-cutanée, qu'à l'ingestion buccale, qui fait passer l'aliment par l'estomac et le petit intestin.

Aussi les expériences entreprises par L. Petit et J. Minet[1] ne peuvent-elles rentrer dans l'histoire de l'anaphylaxie alimentaire.

Il en est à peu près de même des expériences de Nobécourt sur lesquelles il convient d'insister[2], car elles furent bien conduites, encore que les résultats n'en soient pas très probants.

Il faut éliminer des expériences de Nobécourt celles qui portent sur l'injection rectale, laquelle ne peut être identifiée à l'ingestion buccale, de sorte qu'il ne reste de ses nombreuses expériences que dix-sept lapins, dont la mortalité a été comparée, selon qu'ils recevaient de l'albumine d'œuf tous les jours, tous les trois jours, tous les sept jours et tous les quinze jours.

Mais ce n'est guère par cette méthode qu'on peut juger de l'état anaphylactique. L'étude statistique de la mortalité pour des animaux, surtout aussi sensibles que les lapins à toute perversion de leur alimentation normale, ne peut donner de renseignement utiles. Et c'est d'autant plus vraisemblable que *les différences sont peu appréciables*[3] entre les

1. Sur l'absorption des albumines en nature par le gros intestin. *Bull. de la Soc. de Biol.*, 11 janvier 1908.

2. Rech. sur l'action du blanc d'œuf de poule cru introduit dans le tube digestif du lapin, *Journ. de physiol. et de path. gén.*, 1909, XI, 836-50.

3. D'après les termes mêmes de Nobécourt, p. 846.

effets de l'ingestion buccale et de l'ingestion rectale. S'il s'agissait d'une vraie anaphylaxie, on trouverait d'énormes différences.

On sait d'ailleurs qu'au bout de 3, ou de 7, ou de 10 jours, c'est à peine si l'anaphylaxie s'est produite encore. Chez le cobaye le minimum de la durée d'incubation est de 10 jours, et de 12 ou 15 jours chez le lapin. Les injections répétées à 3, ou 7, ou 10 jours ne laissent donc pas à l'anaphylaxie le temps de se développer. Or Nobécourt n'a pas expérimenté en faisant des ingestions stomacales au quinzième ou au trentième jour. Ses lapins de la troisième et de la quatrième série ayant reçu des ingestions rectales sont presque tous morts (69 et 75 pour cent).

On ne peut donc en dernière analyse considérer les expériences de Nobécourt comme prouvant ou infirment l'anaphylaxie alimentaire.

En cette même année 1909, Bornstein[1] a nourri des lapins avec des cristallins de veau, et il a vu dans certains cas se produire des morts subites, ce qu'il interprète par des accidents anaphylactiques. Mais il est impossible de considérer ces expériences comme prouvant en quoi que ce soit que la mort était due à l'anaphylaxie, comme d'ailleurs l'indique expressément Raulitschek dans l'analyse qu'il donne du travail de F. Bornstein[2].

Ainsi, sauf par les expériences de Rosenau et Anderson, jusqu'en 1911, rien dans le domaine purement expérimental n'avait été établi de positif sur l'anaphylaxie alimentaire.

En 1911 divers travaux ont été faits sur l'anaphylaxie alimentaire, qui ont permis de constater un certain nombre de faits très importants.

Indépendamment les uns des autres, Wells et Osborn

1. Ueber Anaphylaxie durch Fütterung gegenüber Fütterung, *Centralbl. f. Bakt.*, 1909, IV. 374.

2. *Zeitschr. f. Immunitätsfovschung*, Ref., I, 405.

d'une part, et moi-même de l'autre (ou mes élèves, Ch. Richet fils, G. Laroche, Saint-Girons, Ed. Lesné et L. Dreyfus, Barnathan), nous avons pu établir cette anaphylaxie alimentaire que Arthus et Besredka n'avaient pu retrouver pour confirmer les expériences de Rosenau et Anderson[1].

Comme nous l'avons vu plus haut, nous classons l'anaphylaxie alimentaire en trois genres :

A. A. Ingestion préparante alimentaire (A.) et ingestion déchaînante alimentaire (A.);

A. I. Ingestion préparante alimentaire (A.) et injection veineuse déchaînante (I.) ;

I. A. Injection veineuse préparante (I.) et ingestion déchaînante alimentaire ;

Les expériences de Rosenau et Anderson sont donc du genre A. I.

J'ai fait d'abord (en 1911) sur des chiens des expériences du même genre (A. I.). Les résultats ont été absolument négatifs pour trois chiens nourris au lait[2].

Sur trois chiens nourris à l'albumine d'œuf, puis injectés à l'albumine d'œuf, un seul a eu quelques symptômes, un passager et léger prurit. Sur les trois chiens nourris à la viande de cheval, puis injectés 40 jours après le début de cette alimentation avec du sérum musculaire de cheval, un seul a eu des symptômes anaphylactiques; mais ils furent très nets; fatigue extrême, avec prostration et à peine la possibilité de marcher. En outre l'animal a présenté un

1. Voici les indications bibliographiques de ces divers travaux : Barnathan (L.), *De l'anaphylaxie alimentaire*, Th. de Paris 1911, p. 80. — Bouteil (M.), *Des voies d'introduction des substances anaphylactiques*, Th. de Paris, 1909. Lesné (Ed,) et Dreyfus (L.), Sur la réalité de l'anaphylaxie par les voies digestives; rôle de l'acide chlorhydrique, du suc gastrique et du suc pancréatique, *Bul. de la Soc. de Biol.* 28 janvier 1911. — G. Laroche, Ch. Richet fils et Saint-Girons, Anaphylaxie alimentaire lactée, *Arch. de méd. expér.*, nov. 1911 Charles Richet, *L'Anaphylaxie,* 1911, 1 vol., 12°, Alcan, pp. 216-18. — De l'Anaphylaxie alimentaire par la crépitine, *Ann. de l'Intitut Pasteur*, 1911, xxv, 580-92. — G. Wells et Th. Osborne, The Biological Reactions of the Vegetable Proteins, *Journ of Infectious Diseases*, 1911, viii. No. 1, 66-124.

2. Exp. rapportées dans mon livre sur l'Anaphylaxie, 1911, 216-18.

phénomène qui permet vraiment de conclure ; c'est que, *pendant l'injection même il s'est rétabli, et que l'intensité des phénomènes n'a pas augmenté avec la dose;* ce qui est la caractéristique de la vraie anaphylaxie.

Il résultait de ces expériences, les premières, croyons-nous, qui aient été faites sur l'anaphylaxie alimentaire du chien, que l'ingestion alimentaire amène quelquefois, mais non toujours, un léger degré d'anaphylaxie

J'ai essayé alors d'aborder le même problème par une voie un peu différente. Des expériences antérieures m'avaient appris que les animaux en état d'anaphylaxie (par la crépitine) gardaient pendant près de six mois une leucocytose marquée (18 000 au lieu de 10 000 globules blancs par millimètre cube). Alors j'ai essayé de voir, avec P. Lassablière, comment se comportaient des chiens nourris à la viande crue au point de vue de la leucocytose digestive.

La comparaison est d'autant plus légitime que la digestion de la viande cuite et celle de la viande crue se font dans des conditions presque identiques. Soit *in vitro*, soit *in vivo*, on ne peut guère les différencier pour la rapidité ou la qualité des processus digestifs.

Jusqu'alors on admettait que tout travail digestif produit un certain degré de leucocytose ; mais on n'avait guère distingué la digestion de viande crue ou de viande cuite. Ch. Cot, dans sa très bonne thèse inaugurale [1], avait constaté, sans y insister, que la viande de bœuf, surtout quand elle est crue, provoque une forte leucocytose digestive ; mais il ne donnait pas de chiffres comparatifs.

En reprenant cette étude avec P. Lassablière, nous pûmes constater que, six heures après l'ingestion de viande crue, la leucocytose était très accentuée ; on ne l'observait après la digestion de viande cuite que si les quantités étaient considérables.

1. *Contribution à l'étude de la leucocytose digestive chez le chien normal et chez le chien splénectomisé*, Th. de Lyon, 1903.

Soit 100 le nombre moyen de leucocytes (et ce chiffre est très exact en valeur absolue par centième de millimètre cube de sang de chien, en moyenne) on a trouvé :

Viande crue.

Nombre d'expériences.	Quantité de viande (de cheval) (en grammes) ingérée par kilogramme d'animal.	Nombre moyen de leucocytes par centième de millimètre cube.
V	De 15 à 20	107
VI	De 30 à 50	175
V	De 80 à 150	190
I	200	260

Viande cuite.

IV	De 30 à 50	100
III	De 125 à 160	145

Dans une autre série de dix expériences on a donné la même quantité de viande (60 gr. par kil.) à des chiens, et on a trouvé les chiffres leucocytaires suivants :

	Cuite.	Crue.
Viande de porc	131	178
Viande de mouton.	55	170
Viande de cheval	110	175
Viande de bœuf	65	155
Viande de veau	116	150
Moyennes. . .	95	165

Ainsi l'expérience directe prouve qu'il y a leucocytose après l'ingestion de viande crue, et qu'il n'y a pas leucocytose après l'ingestion de viande cuite.

Alors nous séparâmes dans la viande crue les albumines solubles (jus de viande) et les albumines insolubles (viande lavée, fibrine musculaire) ; et il fut facile de constater que le jus de viande provoque une évidente leucocytose.

Nombre d'expériences.	Quantité de jus de viande (de cheval) (en grammes) par kilogramme.	Nombre moyen de leucocytes.
III	De 50 à 70	142
II	De 165 à 200	222
	Viande lavée.	
III	De 50 à 200	98

Tous ces faits, parfaitement cohérents, comportent une conclusion presque évidente; c'est que les albumines solubles, quand elles sont introduites par l'alimentation dans le tube digestif, ne sont pas toutes, sans exception, transformées par les sucs digestifs. Il en est quelques-unes qui échappent, et celles-là, passant dans le sang, déterminent une réaction leucocytaire.

On peut donc faire l'hypothèse suivante, non seulement vraisemblable, mais presque nécessaire : ces albumines non-transformées par la digestion, qui passent dans le sang, deviennent des antigènes, et sont alors aptes à provoquer l'état anaphylactique tout aussi bien qu'une injection intraveineuse.

Avec le lait et l'œuf, sur le cobaye, des résultats très nets ont été obtenus par G. Laroche, Ch. Richet fils et Saint-Girons (de 1911 à 1913).

En soumettant des cobayes à une alimentation composée exclusivement d'une bouillie de pain (150 gr.) et de lait (900 gr.), ces auteurs ont pu constater la sensibilisation anaphylactique dans une proportion de 25 à 80 pour cent selon les séries. Mais c'était toujours la modalité A. 1.; c'est-à-dire ingestion alimentaire d'abord, puis injection déchaînante (péritonéale).

Le lait cru et le lait cuit ont *à peu près la même action* : Besredka, faisant des essais d'anaphylaxie lactée par des injections sous-cutanées ou veineuses, avait d'ailleurs admis que l'ébullition du lait ne détruit pas les albumines anaphylactiques.

La spécificité de l'anaphylaxie n'a pas été absolue. Des cobayes ayant reçu dans leur alimentation du lait de vache, ont réagi à une injection déchaînante de lait de femme, de lait d'ânesse.

De même pour l'albumine. En nourrissant pendant plusieurs jours des cobayes avec un à deux œufs par animal, mêlés à leurs aliments, ces auteurs ont vu l'injection déchaînante intra-péritonéale provoquer des anaphylaxies très nettes. Mais, de même que Rosenau et Anderson pour la viande crue, il fallait donner des quantités fortes.

En même temps que se publiaient ces divers travaux en Europe, Wells et Osborne, à la suite de recherches excellentes, constataient en Amérique à peu près les mêmes phénomènes.

Gedeon Wells et Th. Osborne, au 1er janvier 1911, étudient avec une grande précision et dans des expériences nombreuses l'action anaphylactisante et immunisante des albumines végétales (très purifiées et extraites de *Zea Mays*, *Cannabis sativa*, *Ricinus communis*, *Cucurbita maxima*, etc.).

L'anaphylaxie alimentaire totale (A. A.) n'a pas été étudiée; mais seulement le type A. I. Dans ce cas on obtient quelques effets, mais assez peu marqués. Des cobayes nourris à l'avoine, recevant la protéine de l'avoine en injections (péritonéales) à la dose de 0gr,1, furent légèrement malades (*after one hour or longer seemed slightly ill, inclined to lie down, and the coat became rough*), sans que les troubles paraissent ressembler à une anaphylaxie véritable. Toutefois Wells et Osborne arrivèrent à cette importante conclusion que ces alimentations spéciales avec des albumines végétales produisent une vraie immunité, beaucoup plus facile à constater que l'anaphylaxie, qui est douteuse, si tant est qu'elle existe, quand l'albumine végétale est donnée par le tube digestif.

D'autre part ils ont obtenu de très belles et constantes anaphylaxies en faisant des injections péritonéales, même à

de petites doses. Mais d'après eux, si en général l'on ne constate pas l'anaphylaxie alimentaire, c'est parce qu'il se produit de l'immunité à la suite d'une longue et prolongée alimentation. Et, en effet, en nourrissant des cobayes avec du lait de vache, du sang de bœuf, et de l'ovalbumine, G. Wells et Osborne ont pu sensibiliser des cobayes. Au bout d'un mois ces cobayes étaient plus sensibles qu'au bout de deux mois, de sorte que vraisemblablement un commencement d'immunité commençait à s'établir. Si, avec des albumines végétales, en aliments, l'immunité apparaît, c'est qu'on peut continuer beaucoup plus longtemps, chez le cobaye, l'alimentation végétale que l'alimentation animale.

Avec la crépitine, j'ai pu étudier dans ses trois modalités l'anaphylaxie alimentaire (A. A., A. I., I. A.).

A. A. Ingestion alimentaire préparante ; ingestion alimentaire déchaînante. Il y eut des anaphylaxies moyennes, évidentes. Quand un animal ingère pour la première fois de la crépitine, jamais il ne vomit. Quand il en ingère (après un intervalle de trois semaines) pour la seconde fois, il vomit toujours. C'est le vomissement anaphylactique protecteur.

I. A. Les effets sont plus nets (vomissements, prurit).

A. I. Cas dans lesquels il y a eu ingestion alimentaire préparante et injection déchaînante.

Alors les accidents anaphylactiques éclatent avec une grande force. Des doses (inoffensives pour des chiens normaux) de crépitine amènent quelquefois la mort rapidement. J'ai observé un fait remarquable ; car l'ingestion datait d'un an. Un chien (*Sierra*) avait reçu en juin 1911 en ingestion une forte dose de crépitine, et il avait survécu. (On ne peut, quelle que soit la dose, empoisonner des chiens par l'ingestion de crépitine.) Au bout d'un an (juin 1912) il reçoit en injection une dose inoffensive, et il meurt en une heure et demie, comme foudroyé. (La mort rapide des chiens par choc anaphylactique est relativement rare.)

En étudiant dans ces cas la leucocytose on découvre des faits intéressants.

1° Après l'ingestion préparante de crépitine, il y a un léger degré de leucocytose (138 au lieu de 100). Ce qui prouve qu'il passe un peu de crépitine dans le sang.

2° Après l'ingestion déchaînante de crépitine, il y a une leucocytose plus forte (152 au lieu de 100).

Ainsi, même lorsque aucun symptôme d'anaphylaxie n'apparaît, l'examen des leucocytes permet de constater un changement organique. Nulle réaction n'est aussi sensible (au moins chez le chien) que la réaction des leucocytes.

De tous ces faits expérimentaux il résulte ceci, qu'on pouvait prévoir, mais qu'il était cependant bien nécessaire d'établir que : 1° par les muqueuses digestives, il ne passe jamais que de petites quantités de colloïdes, *mais il en passe*; 2° ces minuscules quantités suffisent parfois pour préparer et pour déchaîner l'état anaphylactique.

D'intéressantes expériences ont été faites par Ed. LESNÉ et L. DREYFUS pour essayer de voir à quel moment, sous l'influence des sucs digestifs, les albumines de l'alimentation sont transformées assez pour ne plus produire d'anaphylaxie quand on les injecte dans le sang.

Ces expériences, commencées en 1909, et en partie exposées dans les thèses inaugurales de BOUTEIL et de BARNATHAN, ont prouvé que l'ovalbumine injectée dans l'intestin grêle ne provoquait pas l'état anaphylactique. Il en est tout autrement quand l'ovalbumine est injectée par le rectum.

La congestine, qui, injectée dans le sang, provoque de si belles anaphylaxies, est inactive lorsqu'elle a été ingérée par l'estomac ou le duodénum. Mais, quand on fait agir les sucs digestifs sur la congestine, *in vitro*, la puissance anaphylactisante de la congestine n'est pas tout à fait détruite.

D'autre part, Ed. LESNÉ et L. DREYFUS, en digérant l'ovalbumine par la pepsine ou par la pancréatine, constatent que

les produits de la digestion n'anaphylactisent pas. Injectée par la veine porte, l'ovalbumine anaphylactise tout comme si elle était introduite par une autre voie veineuse. Le foie ne joue donc aucun rôle dans la transformation des matières albuminoïdes.

Ed. Zunz a étudié avec beaucoup de soin le rôle des albumines transformées par la digestion [1]. Dans son mémoire, très riche en indications bibliographiques précises sur le rôle des peptones et albuminoses résultant de la désintégration de la molécule albuminoïde par la digestion, Zunz distingue (pour le lapin, en injection intra-veineuse) les protéoses primaires et les protéoses secondaires. Les protéoses primaires, ou proto-albuminoses, sont les seules qui puissent sensibiliser le cobaye ou le lapin : elles peuvent aussi déchaîner le choc anaphylactique. Mais déjà l'anaphylaxie est un peu différente de l'anaphylaxie normale, en ce sens qu'elle survient plus tardivement.

Si la digestion de ces albumines est poussée plus loin, on obtient des protéoses secondaires qui sont préparantes, mais non déchaînantes (synalbumine).

Si enfin ces produits sont encore plus disloqués dans leur molécule par la digestion tryptique, on obtient des corps (thioalbumose et composés abiurétiques) qui n'ont plus aucun pouvoir ni déchaînant, ni préparant.

En résumant l'ensemble de ces travaux sur l'anaphylaxie alimentaire expérimentale, on peut, semble-t-il, se faire une idée assez claire des phénomènes.

1° L'anaphylaxie alimentaire expérimentale (en ingestions préparante et déchaînante A. A.), dans les conditions d'intégrité de la digestion, est difficile à réaliser, qu'il s'agisse de toxalbumines, ou d'albumines nutritives, soit parce que les sucs digestifs interviennent activement pour transformer ces albumines et les rendre inoffensives, soit

1. A propos de l'Anaphylaxie, *Bull. de l'Ac. de méd. en Belgique*, 1911, tir. à part, 370.

parce que l'individu est immunisé contre elles, en tout cas parce qu'il passe toujours une quantité minime d'albumines non transformées.

2° Cependant, quand il s'agit soit d'albumines solubles (non habituelles), soit de toxalbumines ingérées en grandes quantités, une fraction minuscule en passe dans le sang, en suffisante quantité pour anaphylactiser, et pour anaphylactiser pendant très longtemps.

3° Cette minime quantité est suffisante pour qu'une injection déchaînante succédant à l'ingestion alimentaire, provoque un léger choc anaphylactique (type A. 1.).

4° Les albumines hétérogènes introduites ainsi par la voie alimentaire dans la circulation générale avant les transformations digestives traduisent leur action sur l'organisme par un léger degré de leucocytose.

5° En même temps qu'elles anaphylactisent, *elles ont une tendance marquée à produire l'immunisation*, de sorte que dans les conditions habituelles de notre alimentation, nous sommes plutôt immunisés qu'anaphylactisés contre les albumines hétérogènes qui peuvent, échappant aux sucs digestifs, passer directement dans le sang. Presque toujours il y a immunité et non anaphylaxie (contre ces doses minimales); car presque toujours il s'agit d'alimentations auxquelles nous avons été habitués.

6° Le suc gastrique diminue la puissance anaphylactisante des albumines : la trypsine et l'érepsine en achèvent la transformation, de manière à les rendre finalement presque complètement inoffensives.

7° L'injection par la veine porte, ou l'injection rectale, équivalent à une injection veineuse ordinaire, ou à une injection sous-cutanée; car il n'y a ni par le rectum, ni par le foie, de transformation des albumines.

IV

L'Anaphylaxie alimentaire en Clinique.

Les faits exposés ci-dessus nous permettront d'être plus brefs sur les faits d'anaphylaxie observés sur l'homme.

Sur l'homme, c'est presque toujours le type A. A. qu'on a l'occasion d'observer ; car il est tout à fait exceptionnel de faire des injections premières avec des antigènes préalablement introduits dans l'organisme par les voies digestives.

Pourtant parfois on a observé des faits rentrant dans le groupe des anaphylaxies alimentaires A. I.

Rist et Ch. Richet fils ont vu que les malades nourris à la viande crue de cheval réagissent plus vite que les sujets normaux à une injection sous-cutanée de sérum antituberculeux de cheval. Lafforgue[1] et Billard[2] ont constaté les mêmes faits.

Bruck, notant que certains individus sont sensibles à l'iodoforme, a pris le sang d'un malade sensible à l'iodoforme et l'a injecté à des cobayes. Ces cobayes sont devenus sensibles à l'iodoforme administré à des doses inoffensives pour les animaux normaux, et Klausner a fait la même constatation[3].

La même question a été très bien étudiée par E. Manoiloff[4]. Il a vu que le sérum de certains individus ultra-sensibles soit aux sels de quinine, soit aux bromures, s'il était

1. *Congr. de méd. de Paris*, oct. 1912.

2. Hippophagie et Anaphylaxie du sérum de cheval, *Bull. Soc. Biol.*, 1902 (2), 462.

3. Brück (C.), Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Arzneiexantheme, *Berl. klin. Woch.*, 1910, 517-20. Klausner (E.), Arzneiexantheme als Ausdruck von Idiosynkrasie und Anaphylaxie, *Münch. med. Woch.*, 1910, 1451 et 1983.

4. Idiosynkrasie gegen Brom- und Chininsalz als Überempfindlichkeits-Erscheinungen, *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.*, XI, 1911, 425-33.

injecté à des cobayes, rendait ces cobayes sensibles à des doses minimes de bromure ou de quinine [1].

Par ces expériences il est démontré que l'idiosyncrasie médicamenteuse des anciens auteurs relève de l'anaphylaxie alimentaire ; et la preuve est formelle, puisque par l'injection du sérum des patients on a pu provoquer l'anaphylaxie passive.

Vraisemblablement cette anaphylaxie médicamenteuse n'agit pas par voie directe; c'est parce que le bromure de potassium, l'iodoforme, ou le chlorhydrate de quinine, déterminent chez certains individus la formation d'albumines anaphylactisantes, qui se comportent comme des antigènes, ou des toxogénines.

Encore que ces faits ne soient pas très communs, ils sont fort importants à constater ; car ils nous mettent peut-être sur la voie de la cause qui détermine l'anaphylaxie alimentaire véritable.

On doit d'ailleurs les faire rentrer dans l'anaphylaxie alimentaire, encore que ce ne soit qu'une action médiate; mais tout de même, c'est *l'ingestion seconde* qui détermine des accidents, par suite des modifications produites dans l'organisme par une *ingestion première*. C'est assez pour caractériser l'anaphylaxie alimentaire.

En clinique on l'a observée avec les albumines les plus diverses, et parfois même les accidents ont été graves, même quand ç'a a été selon le type A. A. (ingestion préparante; ingestion déchaînante) [2].

1. Bloch (Bo.) a pensé qu'il s'agissait plutôt d'une anaphylaxie cellulaire, disposition des cellules à fixer certaines substances chimiques, que d'une anaphylaxie dans le sens ordinaire du mot. Mais cela ne change rien au phénomène maintenant indiscutable de l'anaphylaxie par les composés iodés (*Exp. Studien über das Wesen der Iodoform-Idiosynkrasie*, *Zeitschr. f. exp. Therapie*, 1191, 509).

2. Voyez parmi les nombreux travaux qui ont paru sur la question : Castaigne et Gouraud, *Anaphylaxie et intoxications alimentaires*, *Journal médical français*, 1910, iv. 413-18. G. Laroche, Ch. Richet fils et Saint-Girons, *L'Anaphylaxie alimentaire*, *Gaz. des Hôp.*, lxxxv, 1912, 1968-77.

On l'a constatée avec les œufs (Lesné, Gelpke, Landmann, Shoffield, Horwitz, Baginski, Faust, Guinon, etc.)[1].

Les accidents, parfois graves, ne se sont jamais terminés par la mort, encore que les malades, généralement des enfants, aient paru à certains moments en réel danger. On observe de l'urticaire, des coliques douloureuses, de la diarrhée, des vomissements, rarement de la dyspnée, de l'asthme, des convulsions.

Dans l'anaphylaxie aux œufs, qui est, dans la pratique médicale, de toutes les anaphylaxies alimentaires la plus fréquente, on a cherché à savoir : 1° s'il fallait incriminer le jaune ou le blanc de l'œuf ; 2° si la cuisson détruisait cette nocivité relative de l'œuf.

Des observations il semble résulter que l'albumine et le jaunes sont capables de provoquer également des accidents ; il est assez vraisemblable que certaines personnes sont sensibles au jaune d'œuf, et d'autres (en moins grand nombre sans doute) au blanc d'œuf ; il faudrait étudier encore la question.

La cuisson diminue certainement la nocivité de l'œuf. Les œufs très cuits ou mélangés à des pâtes (dans des gâteaux, avec de la farine) sont beaucoup moins offensifs que les crèmes ou les sauces dans lesquelles on a incorporé des jaunes d'œuf à peine cuits.

Avec le lait, surtout chez les jeunes enfants, le pronostic est plus grave ; il y a eu des cas de mort (Finkelstein, Finizio, Halberstadt). Cette anaphylaxie au lait qu'Hutinel, dans un travail remarquable, semble avoir le premier décrite, mérite d'attirer tout particulièrement l'attention des médecins ; car les petits enfants, s'ils ne peuvent prendre de lait sans être exposés à des accidents graves, sont réellement dans un état assez précaire[2].

1. Pour la bibliographie nous renvoyons soit à mon livre sur l'Anaphylaxie, soit au mémoire de Laroche, Ch. Richet fils et Saint-Girons.

2. Lesné et Dreyfus, Anaphylaxie alimentaire chez le nourrisson, *La Clinique*, 1911, 536-9.

Peut-être même conviendrait-il de faire rentrer dans l'anaphylaxie les cas relativement fréquents dans lesquels un enfant *ne peut supporter le lait de telle ou telle nourrice, mais reprend à la vie quand il est nourri par une nourrice autre.* Il est des enfants qui dépérissent jusqu'à ce qu'ils aient trouvé la nourrice qui leur convient. Or ces nourrices dont ils ne peuvent supporter le lait, toxique pour eux, ont cependant un lait de bonne qualité et peuvent nourrir d'autres enfants. Ce sont des cas curieux (sensibilité au lait de telles ou telles nourrices et non au lait de femme en général) d'anaphylaxie *individuelle. C'est là un sujet fort obscur et que nous signalons à l'attention des médecins.*

Pour d'autres aliments la disposition anaphylactique a été constatée. Landouzy a vu chez un individu que la crevette provoque de l'urticaire, alors que les autres crustacés ne provoquent nul accident. Mertens signale le cas d'un individu pouvant manger du homard, mais malade quand il mange des écrevisses. Debove cite le cas d'un individu qui ne peut manger des haricots. Castaigne et Gouraud mentionnent une anaphylaxie pour les oignons. Bruck parle de la viande de porc ou de veau. Et il n'y a pas de raison pour qu'on ne signale pas d'autres anaphylaxies ou idiosyncrasies tout à fait spéciales.

Il faut probablement confondre les cas dans lesquels la disposition anaphylactique s'aggrave, et ceux dans lesquels elle demeure stationnaire ; car, en fait, le plus souvent, on n'a pu préciser à quel moment et pour quelle cause l'anaphylaxie est survenue. S'il fallait éliminer de l'anaphylaxie alimentaire les cas cliniques dans lesquels on peut préciser, comme dans une expérience de laboratoire, l'alimentation qui, à tel jour donné, a préparé l'état anaphylactique, on serait réduit à quelques cas à peine, extrêmement rares.

Le mécanisme ne peut guère être indiqué en toute certitude : du moins peut-on hésiter entre deux hypothèses

inégalement vraisemblables. Ou bien le travail digestif s'accomplit d'une manière défectueuse et des toxines passent dans le sang, qui ne se produisent pas dans la digestion normale; ou bien le sang contient une toxogénine spéciale, de sorte que si certaines substances solubles passent (en très petite quantité) dans le sang, elles vont provoquer une réaction anaphylactique, tandis que chez les individus normaux, ou immunisés, le passage de ces mêmes substances est sans effet. Or il est probable que cette dernière hypothèse est la vraie : car, dans les cas d'anaphylaxie médicamenteuse, le sérum des individus sensibles contient une toxogénine spéciale, puisque, étant injecté à des animaux sains, il peut déterminer un état d'anaphylaxie passive.

Nous pouvons donc supposer que, si des individus sont empoisonnés par les œufs, le lait, les crustacés, ce n'est pas parce que ces aliments sont mal digérés, c'est parce qu'il y a dans le sang des toxogénines actives, devenant des toxines quand l'antigène se combine avec elle.

Ce qui *a posteriori* confirme cette hypothèse, c'est que les individus susceptibles à ces spéciales alimentations peuvent guérir par une méthodique et quotidienne ingestion de doses extrêmement faibles d'abord, puis de plus en plus fortes. Ils s'immunisent, alors que précédemment ils étaient anaphylactisés. Là encore on voit la phase d'anaphylaxie précéder la phase d'immunité.

Aussi peut-on dire que les individus normaux, ceux qui ne sont anaphylactisés ni pour les œufs, ni pour le lait, ni pour les crustacés, ne sont normaux que parce qu'ils sont *immunisés* contre l'absorption des albumines de l'œuf, du lait et des crustacés.

Deux faits extrêmement curieux sont encore à noter dans cette anaphylaxie alimentaire : d'abord la minuscule quantité de l'antigène qui suffit à déchaîner l'anaphylaxie (à peine $0^{gr},1$ d'œuf dans certains cas, ou une crevette); et ensuite une spécificité qui est parfois tout à fait extraordi-

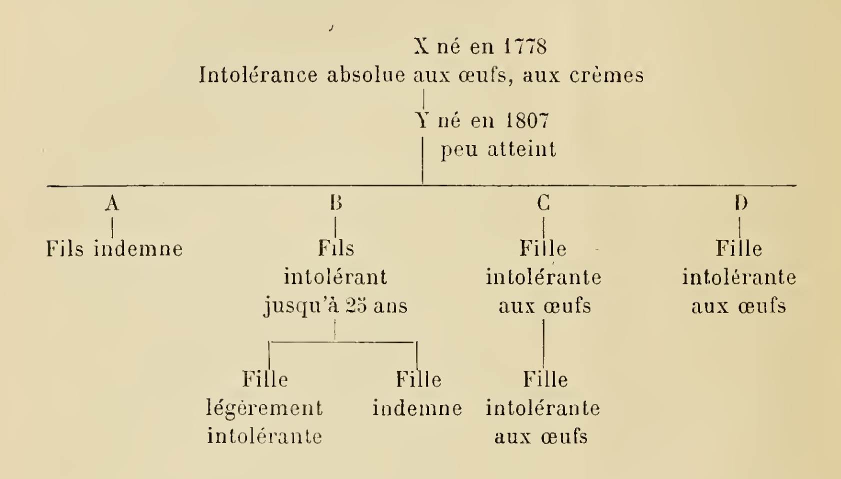
naire, comme, par exemple, quand tel est sensible au homard et n'est pas sensible à la crevette, tel enfant au lait de vache, et non au lait de femme, ou inversement.

On a distingué en clinique la grande et la petite anaphylaxie (Ed. Lesné et Ch. Richet fils). La *grande anaphylaxie* est caractérisée par des accidents aigus, rapides et plus ou moins sérieux, urticaire, prurit intense, vomissements; fièvre plus ou moins forte, tous accidents qui se montrent également dans la maladie du sérum (*Serumkrankheit*). La petite anaphylaxie se manifeste sans fracas ; elle se confond plus ou moins avec les troubles intestinaux qu'on serait tenté d'attribuer à la suralimentation ; haleine fétide, dyspepsie chronique, troubles cutanés, crises de prurigo, d'urticaire ou d'eczéma, parfois même de l'œdème. Un certain nombre de ces symptômes peuvent être attribués à de l'anaphylaxie alimentaire ; car les accidents disparaissent quand cesse telle ou telle alimentation qui a le privilège de les développer. Ce n'est que par l'analyse attentive des conditions d'alimentation dans lesquelles le malade se trouve, que peut en être diagnostiquée la cause, et par conséquent indiqué le traitement.

Peut-être y a-t-il lieu aussi de faire une place à l'intoxication anaphylactique chronique (G. Laroche, Ch. Richet fils et Saint-Girons) : « Même après avoir écarté un grand nombre d'observations de pathogénie obscure, il en reste quelques-unes auxquelles semble convenir le terme d'anaphylaxie chronique. Si ces deux mots peuvent au premier abord paraître antinomiques, cela tient à ce que, en général, on envisage l'anaphylaxie comme un état aigu et brutalement déchaîné par la seconde injection d'antigène. En matière d'anaphylaxie alimentaire, et quelle que soit l'interprétation que l'on veuille admettre pour les faits cliniques, il faut ajouter à cette anaphylaxie aiguë l'anaphylaxie chronique caractérisée par l'introduction journalière

d'hétéro-albumines à petites doses se combinant chaque fois avec l'anticorps et produisant dans l'organisme, non plus le grand choc anaphylactique, mais une série de petites intoxications dont la répétition finit par déterminer des accidents plus ou moins graves. »

L'hérédité de l'anaphylaxie alimentaire n'est pas douteuse. En voici un cas typique observé par Laroche :



Gelpke cite le cas d'une petite fille très intolérante aux œufs, dont la mère était également intolérante.

L'interprétation de cette hérédité humorale est trop difficile pour que nous tentions de la présenter ici. On ne peut la faire dépendre d'une anaphylaxie passive transmise au fœtus par le sang maternel (comme certaines immunités) puisque aussi bien il y a eu transmission paternelle.

Le *diagnostic* de l'anaphylaxie alimentaire est souvent très facile ; le malade se rend compte lui-même que c'est à la suite de telle ou telle alimentation qu'il a été malade. Il faut surtout songer à l'anaphylaxie aux œufs, qui est la plus fréquente, de sorte qu'en voyant un enfant ou un adolescent atteint de troubles gastriques intenses, avec vomissements, douleurs stomacales, et aussi dyspnée, prurit, état à

demi syncopal, s'il a mangé quelques heures auparavant des œufs, il y a quelque vraisemblance pour que les œufs soient la cause de cet empoisonnement.

Mais d'autres cas sont beaucoup plus difficiles. L'attaque d'asthme survient peut-être à la suite de l'ingestion de certains aliments; car pour Billard, Landouzy, et d'autres cliniciens, l'attaque d'asthme est un phénomène anaphylactique, et il est permis de supposer que dans quelques cas c'est l'aliment qui a déchaîné l'attaque. Une analyse minutieuse de l'alimentation précédant l'attaque peut seule permettre un diagnostic.

Il est beaucoup plus difficile de diagnostiquer la petite anaphylaxie ou l'anaphylaxie chronique. Là encore il importe au médecin de porter toute son attention sur la nature des aliments.

Il est probable que la numération des leucocytes donnerait des indications précieuses.

En fait de *traitement,* il faut distinguer le traitement de l'attaque (symptomatique) ou le traitement de l'état anaphylactique (prophylactique).

Le traitement symptomatique est simple, dans la plupart des cas. Les accidents, qui en réalité ne sont pas graves, si effrayants qu'ils paraissent parfois, se dissiperont d'eux-mêmes. La diète hydrique est utile.

C'est seulement dans les cas d'anaphylaxie au lait des nourrissons que le pronostic est défavorable, et le traitement difficile : car il n'y a guère d'aliments convenables pour remplacer le lait de femme. On essayera le lait de chèvre, le lait d'ânesse, le petit lait.

Quant à la prophylaxie, Lesné a fini par obtenir l'immunité en donnant à sa petite malade d'abord des œufs très cuits en petite quantité, mélangés à la farine sous forme de gâteaux secs; plus tard du soufflé, puis enfin des crèmes. Mais cet entraînement progressif a duré plusieurs années. Shoffield a immunisé son malade avec des doses

homéopathiques d'œuf, à 1/10 000, progressivement croisantes.

La prophylaxie revient donc à conférer l'immunité.

V

Conclusions.

Nous pouvons maintenant, après l'analyse des faits cliniques et des faits expérimentaux, formuler quelques conclusions précises, un peu hypothétiques peut-être, mais qui auront l'avantage de susciter des recherches nouvelles.

1° L'ingestion de certains aliments déterminés provoque chez certaines personnes des accidents anaphylactiques d'intensité variable.

2° Ces accidents sont dus à la pénétration dans le sang de certains aliments (antigènes) non transformés par les sucs digestifs, soit parce que les sucs digestifs sont trop peu actifs, soit parce que ces aliments sont ingérés en trop grande quantité. Mais la pénétration de l'antigène dans le sang ne suffit pas : et il est vraisemblable que les accidents n'apparaissent que parce que tels ou tels individus ne sont pas immunisés contre ces antigènes, alors que la plupart des individus sont immunisés contre eux.

3° *L'anaphylaxie alimentaire vraisemblablement est due au défaut d'immunisation.* Pour arriver à l'immunité, il faut le plus souvent que l'organisme ait passé par la phase d'anaphylaxie (Ch. Richet, 1906). Par conséquent les accidents de l'anaphylaxie alimentaire sont dus à ce que la phase anaphylactique transitoire n'a pas été franchie, et que l'organisme n'est pas arrivé à la période d'immunité.

4° De là peut se déduire un système d'alimentation plus rationnel et plus méthodique, à savoir : des alimentations variées et analogues, répétées presque quotidiennement. L'aliment, s'il est ingéré presque chaque jour, et en

petites quantités, finira par immuniser l'organisme, qui pourra alors sans trouble supporter tous les antigènes de l'alimentation : car l'organisme se sera habitué à eux, et immunisé contre eux. Il est vraisemblable que dans ces conditions la santé et la nutrition générale seront excellentes.

5° Toutes les fois qu'une alimentation nouvelle (en albuminoïdes) sera mise en œuvre, il faudra que l'ingestion de cet albuminoïde nouveau soit en petite quantité, et fréquemment répétée, pour y habituer l'organisme.

6° *Ainsi l'étude de l'anaphylaxie alimentaire aura mis sur la voie d'une meilleure alimentation : les avantages que les médecins ont retirés de l'emploi d'un régime diététique régulier tiennent sans doute à ce qu'il n'y a alors ni grande ni petite anaphylaxie possibles.*

XX

LA PHYSIOLOGIE AUTREFOIS ET AUJOURD'HUI[1]

Par M. Charles Richet.

Quand, en 1878, la mort enleva Claude Bernard à l'admiration universelle, la physiologie était déjà, tout aussi bien qu'aujourd'hui, une science solidement constituée. Elle avait conquis son indépendance. Elle n'était plus la servante de l'anatomie, comme on le disait jadis dédaigneusement.

Un siècle avait suffi pour la faire naître et pour l'établir sur des bases inébranlables. Maintenant qu'à une certaine distance nous pouvons juger plus sainement les choses, nous comprenons très bien que, malgré Descartes, malgré Harvey, malgré Haller, le véritable fondateur de la physiologie, ce fut Lavoisier. Avant lui, tout était ignoré, incompris, méconnu. Après lui, et grâce à lui, tout est devenu clair, simple, cohérent. On s'est rendu compte que la cellule vivante est un fragment de matière où la force est d'origine chimique. Dans l'histoire des sciences, Lavoisier est le

(1) J'ai voulu indiquer dans ces pages brèves ce qu'était la physiologie autrefois et ce qu'elle est aujourd'hui, surtout en cherchant à orienter vers la vraie science, féconde, créatrice, les jeunes gens qui se livrent à la recherche scientifique.

créateur géant. Il est le Maître de la chimie, de la physique générale, de la physiologie. Par lui la démonstration que la force vitale relève de la mécanique chimique, que les réactions vitales sont des réactions chimiques, a été donnée en 1778, cent ans avant la mort de Claude Bernard, avec tant d'éclat qu'il semblait n'y avoir plus de place à des découvertes essentielles.

Cependant les grands physiologistes du dix-neuvième siècle, Magendie, Jean Müller, Ludwig, Helmholtz, Claude Bernard, Chauveau, Marey, ont résolu quantité de problèmes difficiles et importants. Par eux presque tous les détails de la fonction vitale ont été approfondis. Bien entendu, il est ici impossible même d'esquisser toute cette histoire de la physiologie, fille du génie de Lavoisier et développée par les savants du dix-neuvième siècle. Il suffira de dire que cette science était assez avancée en 1878 pour que les traités de physiologie ne diffèrent pas essentiellement de ceux qu'on écrit en 1914.

Assurément, de 1878 à 1914, bien des faits très intéressants ont été établis. Mais il est difficile de trouver dans la physiologie même la conquête d'un fait absolument nouveau et imprévu. La seule exception qu'on puisse faire, c'est pour le rôle des glandes dites à sécrétion interne (rôle cependant soupçonné dès 1855 par Brown-Séquard). On ignorait à peu près complètement le mécanisme et la fonction de ces appareils singuliers; mais maintenant, explorées par des milliers d'observateurs, les fonctions des glandes sans canal excréteur ont été déterminées avec précision.

On a prouvé que le pancréas est une glande non seulement à sécrétion externe, mais encore à sécrétion interne, de sorte que l'enlèvement du pancréas provoque la glycosurie (Mering et Minkowski). On a constaté que l'ablation de la glande thyroïde entraîne la mort. On a découvert aussi, dans les glandes surrénales, l'existence d'une substance chimique, cristallisable, très active, l'adrénaline. On

a démontré enfin la part considérable que prend l'hypophyse à la nutrition des tissus.

Ces faits sont extrêmement remarquables; et, du temps de Claude Bernard, ils étaient à peu près inconnus, de sorte qu'il s'agit là de toute une physiologie nouvelle. Mais, pour le reste de la physiologie proprement dite, nulle découverte fondamentale n'a été faite, encore que la technique opératoire, l'emploi de plus en plus répandu de la méthode graphique, l'agencement des laboratoires, l'instruction pratique des élèves aient subi des perfectionnements innombrables. Aussi, pour ce qui est du système nerveux, de la circulation, de la respiration, pourrait-on encore s'en tenir, à quelques nuances près, à la physiologie classique, telle qu'elle était enseignée il y a trente-cinq ans.

Il est cependant une partie de la physiologie qui a progressé d'une manière étonnante; c'est la chimie physiologique. Pour celle-là, on peut dire que le développement a été continu et progressif. Nos connaissances sur les matières albuminoïdes, sur leurs dédoublements, sur le rôle des ferments ou *zymases*, se sont prodigieusement étendues. La chimie physiologique, rudimentaire il y a un demi-siècle, est même devenue une science si compliquée qu'il est impossible de la résumer en quelques mots : car nulle loi très générale ne se dégage encore, comme toutes les fois qu'il s'agit de sciences qui sont en voie d'évolution.

Mais tout de même ce n'est pas dans la physiologie chimique que consiste le grand effort de la physiologie contemporaine. Elle s'est orientée très nettement vers la pathologie expérimentale, et cela pour des raisons multiples qu'il convient d'établir ici.

D'abord, et avant tout, parce que le génie de Pasteur a ouvert une grande et large carrière à des investigations scientifiques tout à fait nouvelles. Avant les expériences du maître (lesquelles ont duré de 1857 à 1880), tout était ignoré sur la fonction des parasites, et surtout des parasites végé-

taux infiniment petits (microbes). Or Pasteur a montré que la fermentation et les maladies sont dues au développement et à la prolifération de ces petits êtres, qui, après s'être introduits dans un organisme vivant, sécrètent tantôt des zymases capables d'action chimique, tantôt des toxines capables de déterminer des troubles morbides. Et alors, comme le champ était très vaste, aux horizons presque infinis, tout de suite les savants se sont mis à l'œuvre, et un monde merveilleux leur est apparu. Des lois singulières, absolument inconnues, ont pu être mises en pleine lumière.

Et c'est pour cela que la pathologie expérimentale a progressé si intensivement. Comprenant qu'il y avait là de belles et fructueuses découvertes à faire, les expérimentateurs se sont évertués à explorer la fonction des microbes. Toute une science, qui n'existait pas même de nom, la bactériologie, a pris rang à côté de la physiologie et de la clinique, et a bientôt occupé des milliers de travailleurs.

Comme il arrive toujours, ce n'est pas immédiatement que les découvertes de Pasteur ont porté leurs fruits. C'est en 1857 qu'il démontrait le rôle des organismes figurés dans la *fermentation appelée lactique*, et c'est seulement vingt ou trente ans après que les médecins et les physiologistes ont partout étudié les fonctions des microbes. En effet il faut toujours qu'un assez long temps s'écoule entre le moment où une découverte est faite et le moment où s'en peuvent dégager toutes les conséquences. Même il est évident que, plus une découverte est importante, plus il faut de temps pour en saisir toute l'importance.

Les savants qui étudiaient ainsi ou les réactions des microbes, ou les ferments sécrétés par les microbes, ou les altérations chimiques produites dans des humeurs par des toxines et des parasites, ne se sont pas préoccupés de savoir s'ils faisaient de la physiologie ou de la pathologie. Physiologie et pathologie sont des divisions factices, commodes

pour les classifications, nécessaires pour les enseignements, mais qui, en réalité, ne souffrent aucune démarcation authentique. Un phénomène, quand il se produit, ne se soucie pas de savoir s'il va être décrit dans un traité de physiologie ou dans un traité de pathologie. Le rang qu'il occupera dans nos livres classiques lui importe peu, et il se contente d'exister. Aussi les progrès éblouissants de la pathologie expérimentale ne sont-ils parfois pas comptés comme progrès de la physiologie. Et c'est relativement injuste; car, en biologie, tout ce qui est expérimental peut être porté à l'actif de la physiologie.

Une autre raison, de tout autre ordre, a incité les jeunes savants à chercher moins dans le domaine de la physiologie proprement dite que dans le domaine de la pathologie expérimentale. C'est qu'en faisant des expériences sur les maladies communiquées, ils ne faisaient pas de la science pure, mais entraient, quoique expérimentateurs, de plain-pied dans le domaine de la médecine. Grande tentation pour un jeune homme que de chercher un fait comportant aussitôt quelque conséquence pratique, un fait qui ne sera pas une simple curiosité scientifique, un fait qui va conduire immédiatement à une application d'ordre médical, prophylactique ou thérapeutique.

Aussi bien, si dans le domaine biologique on cherchait à comparer le nombre des travaux de physiologie pure et des travaux de physiologie appliquée à la médecine, verrait-on que les problèmes de science pure ne comptent pas, aujourd'hui, beaucoup plus de chercheurs que du temps de Claude Bernard. Au contraire, les travaux de pathologie expérimentale, rares, très rares même, au temps de Claude Bernard, sont maintenant cent fois plus nombreux que les travaux de science pure.

Ce qui, donc, caractérise nettement la période actuelle de l'investigation biologique, c'est la multiplication extraordinaire des recherches de médecine expérimentale. Et ces

recherches ont été merveilleusement fructueuses. La science biologique a prodigué ses bienfaits. Quelles grandes découvertes que la phagocytose, l'immunité, la sérothérapie, l'opothérapie ! Voilà des conquêtes vraiment contemporaines, qui, tout en étant directement et immédiatement applicables à l'art médical, ont cet autre avantage de nous faire profondément pénétrer la connaissance de certains phénomènes physiologiques jusque là incompris.

Ainsi cette direction de la science vers les conséquences médicales de la physiologie a été singulièrement féconde. Elle le sera encore à l'avenir, car les découvertes à faire sont certainement supérieures (en nombre et en qualité) aux découvertes déjà faites. Mais il est bon de prémunir les jeunes gens contre un danger redoutable, que beaucoup d'entre eux ne savent pas éviter. *Il ne faut jamais, quand on fait une investigation scientifique, se soucier des applications pratiques immédiates que va comporter cette recherche.* Si, par malheur, on travaille pour obtenir un résultat pratique, c'est-à-dire une application, probablement hâtive, à la thérapeutique, à l'hygiène, ou à l'étiologie, on aura beau peiner, et chercher, et peiner et chercher encore, on ne trouvera rien de bon. Dans une recherche scientifique, il ne faut se préoccuper que des faits en soi, et de la méthode la plus simple qui permettra, rapidement et sûrement, d'arriver à découvrir ou comprendre. Autrement on se perd dans toute une série de petits problèmes minuscules, insolubles d'ailleurs et rarement intéressants. *C'est par la science pure, et par la science pure seule, qu'on arrive à des résultats pratiques.* Le meilleur moyen d'être utile aux hommes, c'est de chercher la vérité sans avoir la préoccupation d'être utile aux hommes. Et toute investigation, pour aboutir, doit laisser résolument de côté les conclusions qu'elle entraîne pour la pratique. Plus tard, assurément, une fois que le fait aura été dûment établi, il sera permis d'en déduire des conséquences. Mais ces conséquences, on les

obtiendra d'autant plus vite que, pendant la recherche même, on en aura pris moins de souci.

Il s'ensuit que, si la physiologie pure n'a pas beaucoup évolué, si elle est restée, dans ses grandes lignes, la physiologie de 1878 et même de 1868, la médecine a subi une transformation profonde, qui est invraisemblablement inouïe. Il n'est pas possible d'imaginer une révolution plus radicale que celle qui s'est opérée dans les doctrines médicales depuis trente ans. Le bouleversement est si complet que, pour s'en faire une idée (car on est obnubilé par le présent), il faut ouvrir les livres qui parlaient des maladies, en 1878. A consulter les bulletins des Académies et des Sociétés savantes de cette époque antédiluvienne, on sera stupéfait de voir les colossales erreurs, et les ignorances, plus colossales encore, sur lesquelles vivaient nos pères.

Il n'y a pas, aujourd'hui, même dans le peuple, d'individu qui ignore qu'une plaie peut être infectée par des germes nocifs, partout répandus; que la tuberculose est une maladie contagieuse; que la fièvre typhoïde se transmet par les eaux; que les microbes sont les causes des maladies. Et cependant ne disait-on pas, en 1875, à l'Académie de médecine, que, *si la tuberculose était contagieuse, on le saurait*? N'affirmait-on pas qu'on rendait les lapins tuberculeux en leur faisant prendre des bains? En comparant ce que disaient les Académiciens de 1875 et ce que pensent, en 1914, les gens du peuple, on voit l'immensité du chemin parcouru.

Nous disions tout à l'heure qu'un professeur de physiologie pourrait aujourd'hui faire passablement son cours en indiquant avec exactitude et précision ce qui se trouve dans les traités classiques de 1878. Certes, il le pourrait sans grande honte. A coup sûr, il serait médiocre et incomplet, erroné sur divers points, insuffisant sur presque tous; mais enfin il serait acceptable. Même, faut-il l'avouer, nous serions fort heureux si aujourd'hui les élèves interrogés dans les examens

pouvaient nous dire avec tous les détails minutieux et précis ce qu'enseignent les traités de 1878.

Mais un médecin qui, en 1914, parlerait de la tuberculose, de la fièvre puerpérale, de la syphilis, de la diphtérie, dans les mêmes termes que les professeurs les plus éminents employaient en 1874, ce médecin-là serait tellement ridicule qu'il faudrait le renvoyer à l'école. Les livres de médecine antérieurs à 1880, même à 1890, même à 1900, sont presque sans utilité. Si nous relisions les traités de pathologie qui ont enseigné notre jeunesse, nous serions tentés de sourire, tant la naïveté des affirmations erronées est singulière. Il faut résolument mettre sur la même ligne, ou à peu près, les ouvrages d'Hippocrate, d'Avicenne, de Riolan, de Broussais, et les manuels de 1875. C'est la même énorme ignorance. C'est un passé tout récent, mais un passé qui, par suite des progrès rapidement accomplis, nous apparaît comme très ancien.

Autrement dit encore, et pour répéter la même pensée sous une forme un peu différente, les traités de physiologie n'ont pas vieilli. L'admirable traité de Johannes Müller, l'excellent traité de Longet, les merveilleuses leçons de Claude Bernard, tout cela reste intact et intangible, et la lecture en serait bien certainement utile aux générations nouvelles. Si on ne les lit plus, ces traités de 1878, ce n'est pas qu'ils soient démodés et erronés, c'est parce que, sans fausse pudeur, les auteurs contemporains des traités de physiologie ont amplement pillé ces vieux livres, conservant le même ordre d'exposition, les mêmes expériences, à peu près les mêmes conclusions théoriques, et souvent les mêmes expressions. A quoi bon, en effet, redire de nouveau ce qui a été si bien dit? Certaines pages de Claude Bernard, certains tracés graphiques de Chauveau et Marey, sont vraiment définitifs. Au contraire, les vieux traités de pathologie ne signifient plus rien, et il faut résolument les laisser dormir dans les bibliothèques. A condition toutefois qu'on

garde quelques descriptions cliniques, sagaces, ingénieuses, exposées avec minutie, et toujours vraies, que le descripteur soit Hippocrate, Sydenham ou Trousseau.

Il n'y a donc pas lieu de s'étonner que la jeune génération, ayant vécu au milieu de cette prestigieuse transformation de la médecine, due à l'invasion de la science biologique expérimentale, soit beaucoup plus éprise de science que ne le fut la génération précédente. On ne trouverait plus d'étudiants pour dire, lorsqu'un microbe nouveau est découvert : « Ce n'est qu'un microbe de plus », parole que j'ai entendu prononcer par un vieux professeur de la Faculté de Paris, en 1878. Tous les jeunes gens, aujourd'hui, sont persuadés que l'avenir de la médecine, c'est la science médicale, c'est-à-dire la connaissance approfondie, poursuivie surtout par l'expérimentation, des agents qui produisent les maladies.

Ainsi cette pénétration de la médecine par l'expérimentation, cette *médecine expérimentale*, dont le génie prophétique de Claude Bernard avait préparé et pressenti l'essor, a eu cette conséquence que les médecins font effort pour être des savants, et qu'ils ne séparent pas, comme on l'avait fait trop souvent avant les temps contemporains, la clinique et la physiologie. J'ai coutume de dire aux étudiants qui suivent mes cours : « Ceux qui voient quelque antagonisme entre la clinique et la physiologie n'ont jamais rien compris ni à la clinique ni à la physiologie. » De fait, les deux sciences se prêtent un mutuel appui. Et c'est l'honneur de notre temps d'avoir su les concilier et les réconcilier.

Mais, comme toute médaille a son revers, l'effort de la physiologie vers la médecine a eu cette fâcheuse conséquence qu'elle a fait quelque peu abandonner la physiologie même. Il n'y a presque plus de physiologistes. Et même les rares jeunes hommes qui font des recherches de physiologie pure ne procèdent pas comme autrefois. Éblouis par les merveilleux résultats de la technique instrumentale, et spéciale-

ment de la méthode graphique, ils n'observent plus les faits avec le même soin que jadis. Ils examinent scrupuleusement les courbes que leur donne un style inscripteur, prenant tracés sur tracés, amassant chiffres sur chiffres; mais ils oublient presque de regarder l'expérience même. Aussi, le plus souvent, le résultat de ces mensurations est-il assez médiocre. Il est exact, assurément, mais il n'introduit aucun élément inaperçu jusqu'alors : il n'enrichit pas nos connaissances par quelque connaissance vraiment nouvelle. Quoiqu'il soit assez vain de donner des conseils, on pourrait rappeler que les maîtres ne comprenaient pas ainsi la physiologie. Marey lui-même, qui fut le grand initiateur de la méthode graphique, ne l'a jamais regardée que comme un moyen, et non comme un but.

En un mot les physiologistes d'aujourd'hui, qu'il s'agisse d'analyses chimiques ou de courbes graphiques, attachent une telle importance aux méthodes techniques qu'ils sont tentés de négliger l'expérience même.

Mais ce n'est pas des physiologistes qu'il s'agit ici. Ils sont, hélas! si peu nombreux — même en Allemagne, où pourtant il y en a vingt fois plus qu'en France — qu'on n'a vraiment pas le droit de faire quelque reproche à ces travailleurs si méritants. Le danger n'est pas là. *Il est dans l'absence de physiologistes.* On ne peut plus recruter, aujourd'hui, de jeunes hommes se destinant à suivre la voie de la physiologie pure, et qui ne se laisseront détourner par les incitations de la médecine expérimentale. Tous les jeunes gens qui viennent expérimenter dans nos laboratoires avouent en toute franchise qu'ils redoutent d'entreprendre un travail sans conclusion pratique : ils n'osent pas s'engager dans la voie exclusivement scientifique; et tout de suite ils se tournent vers la pathologie expérimentale qui les rapproche de la pratique, et qui sera le premier échelon dans la profession médicale.

Voilà le danger grave, redoutable, qui menace la physio-

logie. Et je demande, pour terminer, la permission d'en indiquer brièvement la cause et d'en chercher, si possible, le remède.

La cause est simple, évidente. Si un jeune homme veut faire de la physiologie désintéressée ou de la biologie non médicale, il ne peut espérer qu'il va trouver dans cette profession de quoi vivre; car les plus favorisés parmi les savants sont ceux qui, à trente-cinq ou quarante ans, au prix de concours difficiles et après un travail acharné, obtiennent un traitement de 4000 francs par an. Ce sont ceux-là qui ont réussi. Et pour ceux-là mêmes, jusqu'à quarante ans, il a fallu se contenter d'un traitement de famine, c'est-à-dire de 2500 ou 3000 francs tout au plus. Est-ce assez pour vivre honorablement avec femme et enfants? Et, bien entendu, nous ne parlons que des plus heureux, de ceux qui n'ont pas échoué dans les concours, de ceux qui ont un réel talent et qui sont vraiment laborieux.

On n'alléguera pas que les jeunes gens riches pourraient profiter de leur richesse pour faire des études scientifiques désintéressées; car ce serait un bien triste argument. Des jeunes hommes riches et qui veulent faire de la science, c'est fort beau! Mais c'est tellement beau, que cela n'existe pas. Je ne sais si mes collègues, en France ou à l'étranger, sont plus heureux que moi; mais, dans le cours de ma longue carrière, je n'ai jamais eu la chance d'en rencontrer un seul. Tout jeune homme ayant une grande fortune se croirait copieusement déshonoré si on lui supposait cette idée saugrenue, invraisemblable, absurde, et, dans le monde où il vit, honteuse, qu'il va se consacrer à la science.

Restent donc uniquement pour faire de la physiologie ceux qui ont besoin d'un salaire pour vivre. Et c'est miracle qu'avec les dérisoires salaires que l'État peut offrir à ceux qui font de la science pure, il se trouve encore, par-ci, par-là, extrêmement rares, quelques jeunes enthousiastes qui con-

sentent à étudier la science pour elle-même, sans se diriger tout de suite, comme s'ils étaient attirés par un aimant puissant, vers la médecine expérimentale qui les conduira à la médecine clinique.

La situation ne serait pas désespérée si nos sociétés modernes comprenaient mieux leur devoir. Dans l'énorme et monstrueux budget qui nous écrase, les choses de guerre prennent la part du lion. Ineptie universelle, dont souffrent tous les peuples de l'Europe et qui n'est, somme toute, que la barbarie d'autrefois, amplifiée par toute la savante organisation moderne.

Eh bien, soit! Laissons cette ineptie régner dans toute l'Europe actuelle, puisqu'aussi bien elle est rendue nécessaire par la folie humaine, et qu'il ne s'agit pas ici de faire, une fois de plus, appel au bon sens contre la guerre.

Admettons donc que les budgets de la guerre soient nécessaires; et prenons ceux de l'instruction publique. Or que voyons-nous? Une somme énorme de 300 millions est consacrée à l'instruction.

Il semble que cette prodigalité est admirable; mais elle est loin, en réalité, d'être admirable. Ce n'est pas par l'instruction primaire, ni par l'enseignement secondaire, ni même par l'enseignement supérieur que le progrès scientifique est acquis. Il importe peu, au point de vue d'une conquête à faire sur l'inconnu des choses, que trois millions de petits Français connaissent le système métrique et les noms de toutes les préfectures de France; il importe peu, pour l'avenir de l'humanité, que tous les ans dix mille bacheliers aient pâli sur l'*Énéide* et les équations du deuxième degré. Je vais plus loin : il importe peu que trois mille étudiants en médecine connaissent la composition de l'air et les branches de la carotide externe. Ce n'est pas par le développement de l'enseignement à tous ses degrés qu'on pénétrera dans les mondes nouveaux, ignorés de nous, qui nous entourent. Il ne s'agit pas d'enseigner ce qui est connu, mais

de chercher ce qui est inconnu. Or ce n'est que par la science, c'est-à-dire par la recherche désintéressée des problèmes, par l'étude prolongée des phénomènes, par l'expérimentation répétée, souvent inféconde, qu'on ira de l'avant. La nature est si vaste qu'elle se lassera moins de fournir que notre intelligence de concevoir.

La méconnaissance de la science a été la grande erreur des temps passés : c'est la grande erreur des temps modernes. Aujourd'hui, la science n'a même pas les restes du budget de l'instruction publique; *elle n'a rien.* L'instruction publique a les restes de la guerre. C'est absurde et odieux; mais enfin, si peu qu'ils soient encore, ces restes sont quelque chose : ce n'est pas un zéro. Mais la science, elle, a un budget qui est zéro. Et ce néant du budget de la science est rigoureusement vrai; car les jeunes gens qui, dans l'enseignement supérieur scientifique, touchent de dérisoires appointements, ne les touchent pas pour faire de la science, mais pour faire de l'enseignement.

Des laboratoires assez vastes ont été construits — à trop grands frais souvent; — des instruments convenables sont à la disposition des travailleurs. Le matériel est, somme toute, suffisant. Il ne manque qu'une chose, mais qui est essentielle : c'est du pain pour nourrir ces travailleurs mêmes. Ce n'est donc pas en augmentant les frais de matériel que l'on suppléera à l'indigence de la recherche scientifique; c'est en triplant, en quadruplant les traitements du personnel. C'est surtout en se résignant à payer des travailleurs dont la seule fonction sera l'investigation scientifique. Voilà la réforme urgente, indispensable, sans laquelle on continuera à se traîner sans espoir dans le même sillon.

S'il y a aujourd'hui une vérité évidente, c'est que les misères dont souffre l'humanité ne peuvent être atténuées que par la découverte des vérités scientifiques, et spécialement dans l'ordre biologique. La maladie, c'est l'ennemi; la maladie, c'est le mal. Or cet ennemi, pour le combattre

avec quelque espoir de succès, il faut le connaître; et c'est le rôle de la science. L'avenir de l'humanité n'est que dans la science.

Mais, pour que la science puisse prendre son plein essor, il ne faut pas condamner à mourir de faim ceux qui se consacrent à elle. Il faut leur permettre de vivre uniquement pour elle, sans qu'ils aient cette constante préoccupation de chercher ailleurs un autre gagne-pain.

XXI

UN NOUVEAU TYPE D'ANAPHYLAXIE

L'ANAPHYLAXIE INDIRECTE :

LEUCOCYTOSE ET CHLOROFORME

Par M. Charles Richet.

En poursuivant avec P. Lassablière mes recherches sur la leucocytose du chien, j'ai constaté les faits suivants[1] :

1° Les chiens chloroformés une première fois ne présentent *jamais* de leucocytose, soit pendant la chloroformisation, soit le lendemain, soit les jours suivants[2].

1. Les chiffres que je donne ici indiquent le nombre des leucocytes du sang par centième de millimètre cube. Le sang était pris à une des petites veinules de l'oreille. La mesure était faite par la méthode de Hayem. De multiples expériences antérieures, près d'un millier, poursuivies depuis plusieurs années, nous ont appris que, sur le chien, le nombre moyen de leucocytes par centième de millimètre cube est très exactement de 100, chiffre qui concorde avec les résultats donnés par d'autres nombreux observateurs. Nous considérons comme anormaux les animaux ayant moins de 63 et plus de 124, et nous n'expérimentons pas sur ces anormaux, ou du moins nous attendons qu'ils soient revenus au chiffre moyen normal.

2. Le chloroforme, très pur, était donné aux chiens par inhalations jusqu'à anesthésie et résolution complètes. L'animal était maintenu dans cet état pendant 3 à 5 minutes environ. La durée des inhalations de chloroforme depuis le début a toujours été de 14 minutes au moins, et de 20 minutes au plus.

Voici un tableau qui indique nettement cette absence de leucocytose. (Soit la leucocytose égale à 100 avant la chloroformisation.)

	Nombre des observations.	Nombre des leucocytes.
Pendant l'anesthésie	VIII	100
Après 1 jour.	IV	100[1]
Après 2 jours.	IX	100[2]
Après 3, 4, 5 jours.	VI	101
Après 6, 7, 8, 9 jours.	VII	95
Après 10-16 jours	V	94
Après 17-28 jours	V	92

2° Les chiens chloroformés une seconde fois, après un intervalle moyen de 12 jours (17-28) entre la première et la seconde chloroformisation, présentent *toujours* une très forte leucocytose.

	Nombre des observations.	Nombre des leucocytes.
Pendant l'anesthésie	VIII	88
Après 1 jour.	IV	146
Après 2 jours	VII	182
Après 3-4 jours	VIII	180
Après 5-6 jours	IV	210
Après 7-10 jours.	VIII	208
Après 10-15 jours	IV	198
Après 20-30 jours	VII	119

Remarquons que ces expériences sont très homogènes, ce qui est assez exceptionnel dans toute étude sur la leucocytose. De sorte que nos moyennes sont légitimes et permettent une conclusion très ferme, à savoir : que la première chloroformisation ne provoque pas de leucocytose, tandis que la seconde en provoque toujours.

C'est là un phénomène vraiment imprévu, sur lequel

1. En éliminant un chien qui a eu une forte leucocytose. En l'introduisant dans la moyenne, on aurait 114.

2. Sans élimination. Mais, en éliminant un chien qui a eu un chiffre exceptionnel, on aurait le chiffre 92, moyenne plus vraie que 104.

il convient d'appeler l'attention, car jusqu'à présent on n'avait pu constater l'anaphylaxie par les substances non colloïdes.

3° Tout d'abord, on doit se demander s'il est légitime d'appliquer ici le mot d'anaphylaxie. En effet, ni à la première, ni à la seconde chloroformisation, on ne voit apparaître aucun des symptômes habituels de l'anaphylaxie; ni prurit, ni diarrhée, ni vomissement, ni abaissement de la pression artérielle. De plus, l'anaphylaxie amène un *choc anaphylactique* violent, presque immédiat, succédant immédiatement à la seconde injection (injection déchaînante). Ici, rien de semblable.

Mais ce n'est pas une raison pour nier qu'il s'agisse ici d'anaphylaxie. Car ce qui caractérise essentiellement l'anaphylaxie, c'est, par définition même, qu'*une seconde intoxication est plus toxique qu'une première* (après une certaine période d'incubation) : et cela, quels que soient les symptômes, quel que soit le mécanisme. Or, dans le cas actuel l'évidence d'une sensibilité plus grande à la seconde inhalation chloroformique est éclatante, incontestable. Donc, il s'agit d'un phénomène d'anaphylaxie.

4° Mais cette anaphylaxie est tout à fait différente de celles qu'on avait observées jusqu'ici.

a. Elle est tardive, au lieu d'être immédiate; le maximum d'action a lieu aux sixième et septième jours après l'injection déchaînante, et l'on ne peut pas constater de choc anaphylactique.

b. Elle ne manifeste que la production d'une leucocytose intense et prolongée et les symptômes habituels, autres que la leucocytose, font défaut.

Nous croyons donc nécessaire d'admettre alors un type d'anaphylaxie tout à fait particulier, qui ne rentre pas dans le cadre des anaphylaxies jusqu'à aujourd'hui étudiées.

5° L'hypothèse la plus vraisemblable pour expliquer cette leucocytose tardive, c'est que le chloroforme en soi

est impuissant à provoquer quelque changement dans la proportion des leucocytes du sang, mais qu'il agit puissamment sur les tissus pour y déterminer des altérations, de sorte que ce sont ces produits d'altération qui sont anaphylactisants. M. Bouchard, il y a longtemps, a déterminé les conditions de la néphrite chloroformique (1876-1884), même après de petites doses de chloroforme (0gr.5 pour un lapin) (*Gaz. hebd. de Médecine et de Chirurgie*, 1884). Plus tard de nombreux expérimentateurs ont établi que les cellules hépatiques étaient altérées par l'intoxication chloroformique. Il faut donc admettre que par des inhalations de chloroforme il se fait une désintégration des albumines hépatiques et rénales, et que, par suite de cette altération, il passe dans le sang certaines albumines hétérogènes qui se comportent comme de véritables antigènes vis-à-vis du sang. L'inhalation de chloroforme est comparable à des injections d'albumine hétérogène, qui se feraient vers le deuxième ou troisième jour[1].

6° Alors il semble que tout devienne simple. La première chloroformisation équivaut à une injection d'albumine hétérogène faite vers le deuxième jour (injection préparante). Cette albumine, probablement assez peu offensive, est insuffisante pour déterminer de la leucocytose[2], mais suffisante pour anaphylactiser. Aussi, quand l'animal a été chloro-

1. Pour les travaux relatifs aux altérations hépatiques, on consultera au point de vue bibliographique Nicloux et Fourquier, *L'anesthésie chloroformique* (*Presse médicale*, 6 juillet 1912).

E. Vidal, il y a plusieurs années, a étudié méthodiquement, dans mon laboratoire, les effets chimiques à longue distance des inhalations chloroformiques : *Influence des inhalations chloroformiques sur les phénomènes chimiques de l'organisme* (*Trav. du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Paris*, IV, 1898, 412-561).

2. Il se fait cependant une perte de poids vif appréciable. Après la première chloroformisation, les animaux perdent en 15 jours 4 ou 5 pour 100 de leur poids en moyenne. La seconde chloroformisation est sans effet sur le poids : c'est probablement parce que ces chiens avaient perdu, lors de la première chloroformisation, à peu près tout le poids corporel qu'ils pouvaient perdre sans dommage ; *poids de luxe*, de quelques auteurs.

formé une seconde fois, comme cette seconde chloroformisation entraîne une seconde dislocation d'albumine, et par conséquent équivaut à une seconde injection hétérogène, observe-t-on, du deuxième au dixième jour, un symptôme anaphylactique éclatant, qui est la leucocytose.

Le chloroforme n'a donc pas agi par lui-même, mais par les albumines du protoplasme qu'il a disloquées, et dont les produits ont été déversés dans le sang : la première fois sans effet autre que de *préparer* l'état anaphylactique ; la seconde fois pour *déchaîner* l'anaphylaxie.

Ce n'est donc pas une anaphylaxie directe, mais une anaphylaxie *indirecte.*

7° En résumé, il me paraît qu'on peut maintenant ranger les substances anaphylactisantes en deux groupes : 1° les substances qui provoquent immédiatement l'anaphylaxie, en quelques minutes, voire en quelques secondes; car, dès qu'elles pénètrent dans le sang, elles amènent brutalement le choc anaphylactique : c'est l'anaphylaxie immédiate, *directe,* la seule d'ailleurs que l'on connaît jusqu'à présent : et ces substances sont toujours des matières colloïdes ; 2° les substances qui provoquent tardivement l'anaphylaxie. Elles n'agissent pas directement sur le sang, mais indirectement, en altérant les albumines normales des tissus. Une première action passe inaperçue, elle n'est que préparante; mais la seconde action est offensive, elle est déchaînante : c'est l'anaphylaxie tardive. Elle est *indirecte,* car les effets anaphylactiques semblent dus au passage de ces albumines hétérogènes dans le sang et non à l'action directe du chloroforme sur le sang.

Il est possible qu'en pathologie cette anaphylaxie indirecte joue un rôle aussi important, quoique inconnu encore, que l'anaphylaxie directe.

XXII

L'ACCOUTUMANCE HÉRÉDITAIRE AUX TOXIQUES DANS LES ORGANISMES INFÉRIEURS (FERMENT LACTIQUE)

Par M. Charles Richet.

Pour apprécier rapidement et exactement les influences qui peuvent modifier l'activité cellulaire, le ferment lactique est évidemment l'organisme de choix. En effet il est évident que le degré de l'acidité de la liqueur, si facile à mesurer, mesure le degré d'activité (ou de vitalité) du ferment.

J'ai cherché à savoir par cette méthode extrêmement simple comment le ferment lactique s'accoutume à vivre dans des milieux non habituels (c'est-à-dire dans du lait additionné de tels ou tels corps toxiques); ce qui conduit à étudier l'influence de l'hérédité sur la résistance aux toxiques.

Autrement dit, et pour préciser, un ferment lactique qui a proliféré, par cultures successives, pendant quelques jours sur du lait additionné d'arséniate de potasse, s'est-il habitué à l'arséniate de potasse?

Voici comment j'ai expérimenté, pour connaître avec

précision, et par des chiffres, le degré de cette accoutumance.

Le liquide fermentescible était du lait de vache additionné de son volume d'eau distillée et exactement neutralisé par quelques gouttes d'une solution potassique. Appelons N cette liqueur lactée normale, et A cette même liqueur contenant une quantité A d'arsenic. Un ferment lactique très pur était cultivé pendant quelques jours sur le liquide normal N, par ensemencements successifs de N à N, et le même ferment sur le liquide arsenical A, par ensemencements successifs de A à A.

Au bout de quelques jours, pour savoir si le ferment primitif s'était suffisamment différencié en ferment N et en ferment A, j'ensemençais avec le ferment N 10 centimètres cubes de liquide lacté contenant 0,0; $\frac{A}{2}$; 2A d'arséniate de potasse; et de même parallèlement d'autres tubes identiques étaient ensemencés avec le ferment A.

On pouvait donc comparer le croît de ces deux variétés d'un ferment ayant même commune origine, mais dont l'une avait poussé toujours sur N; l'autre toujours sur A.

Le dosage de l'acidité était fait par une solution de KOH à 2 p. 1 000, avec la phénolphtaléine comme indicateur, après 16 heures et 22 heures de fermentation.

La même opération était répétée alors pendant plusieurs jours, parfois pendant plusieurs semaines de suite; les ensemencements étant toujours faits d'une part par le ferment N (ayant toujours poussé sur N), d'autre part, par le ferment A (ayant toujours poussé sur A).

En pareil cas les chiffres absolus n'ont pas grande valeur. Ce qui importe, c'est de faire une comparaison rationnelle entre le croît du ferment N et celui du ferment A. Pour cela, il faut comparer leurs croîts dans les liquides fermentescibles identiques, et alors nous supposerons, pour simplifier, que le croît du ferment N est toujours égal à 100.

Le chiffre donné alors par l'acidité du ferment A, rap-

porté au chiffre d'acidité du ferment N, dans le même liquide, sera le *rapport de l'activité fonctionnelle des deux ferments*.

Soit par exemple la teneur en arséniate de potasse de $0,0; \frac{A}{2}; A; 2\ A$: on aura, je suppose, comme acidité après fermentation (et je prends des exemples schématiques) :

Quantité d'arséniate de potasse p. 100.	Évaluation en centimètres cubes de la solution potassique — Ferment N.	Ferment A.	Rapport d'activité fonctionnelle (N = 100)
0,00 (N). . . .	25	20	80
$\frac{A}{2}$.	20	21	105
A.	15	18	120
2 A.	10	16	160

Ce qui veut dire que, lorsque le ferment normal ensemencé sur du lait contenant 2 A d'arsenic donne 100, le ferment arsenical cultivé (successivement) sur A, et ensemencé sur 2 A, a donné 160 d'acidité.

Les jours suivants, parfois pendant 30 jours et même davantage, toujours le ferment cultivé sur A était repris pour servir aux ensemencements successifs.

Dans les expériences qui vont suivre, j'appellerai A les concentrations de la substance anormale ajoutée à la liqueur lactée, et dans lesquelles a végété le ferment servant aux ensemencements successifs.

D'ailleurs je ne donnerai pas, *brevitatis causa*, les chiffres d'acidité absolus, mais seulement les chiffres indiquant le rapport d'activité des deux ferments comparativement étudiés, c'est-à-dire $\frac{A}{N}$.

En procédant ainsi, on peut constater une loi fondamentale qui se formulera de la façon suivante :

Un ferment qui a vécu dans un milieu additionné d'une substance différente de son milieu normal, s'habitue en quelques jours à cette substance, de sorte que, dans les liqueurs

additionnées de cette substance anormale, il pousse plus intensivement que le ferment non habitué.

1° Arséniate de potasse pour 100 (neutralisé).

	gr.	Rapport d'activité.
(N)	0,00	91
	0,15	130
	0,31	142
	0,62	198
	1,25	240

(Moyenne de 14 jours : 401 expériences.)

Cela signifie que le ferment arsenical, ayant poussé depuis quelques jours sur du lait contenant 0 gr. 31 p. 100 d'arséniate de potasse, a donné 91 d'acide lactique dans du lait pur, tandis que, dans du lait pur, le ferment normal a donné 100 d'acide lactique ; mais, d'autre part, que ce même ferment arsenical a donné 130 sur du lait additionné de 0 gr. 15 p. 100 d'arséniate de potasse, tandis que le ferment normal poussant sur ce même lait arsenical n'a donné que 100.

Cette loi de l'accoutumance héréditaire est générale; et je l'ai vérifiée pour maintes autres substances.

2° Phosphate de potasse (neutralisé).

	gr.	Rapport d'activité.
(N)	0,00	91
	0,45	102
(A)	0,90	115
	1,80	166
	3,70	227
	7,50	261

(Moyenne de 26 jours : 104 expériences.)

Ensemencement avec du ferment ayant végété depuis 10 jours sur du lait contenant 1 gr. 8 p. 100 de $PO^3 K^2H$.

3° Séléniate de K.

	gr.	Rapport d'activité.
(N)	0,00	85
(A)	0,75	125
	1,00	154

(Moyenne de 44 jours : 160 expériences.)

Ensemencement avec du ferment ayant végété depuis 5 jours sur du lait contenant 0 gr. 75 p. 100 de séléniate de K.

4° Bromure de K.

	gr.	Rapport d'activité.
(N)	0,00	96
	0,03	104
	0,06	111
	0,12	111
	0,25	110
	0,50	112
	1,00	115
(A)	2,00	116
	3,00	118
	4,00	116
	5,00	119

(Moyenne de 16 jours : 64 expériences.)

Ensemencement au bout de 2 semaines de végétation sur du lait contenant 2 grammes p. 100 de K Br.

5° Azotate de K.

	gr.	Rapport d'activité.
(N)	0,00	69
	0,175	106
(A)	0,385	133
	0,750	198

(Moyenne de 3 jours : 12 expériences.)

Ensemencement au bout de 2 semaines par du ferment ayant poussé sur du lait contenant 0 gr. 385 d'$Az O^3 K$.

6° Azotate de thallium.

	gr.	Rapport d'activité.
(N)	0,00	74
	0,085	104
(A)	0,17	106

(Moyenne de 6 jours : 24 expériences.)

Au bout de 2 jours, ferment ayant poussé sur du lait contenant 0 gr. 17 d'azotate de Tl.

7° Sulfate de cuivre.

	gr.	Rapport d'activité.
(N)	0,00	114
	0,0125	127
(A)	0,0250	141
	0,0500	195

(Moyenne de 10 jours : 40 expériences.)

Au bout de 2 semaines, ferment ayant poussé sur du lait contenant 0 gr. 025 p. 100 de SO^4Cu.

8° Chlorure de sodium.

	gr.	Rapport d'activité.
(N)	0	116
(A)	15	127
	20	123
	25	147

(Moyenne de 10 jours (?) : 40 expériences.)

Au bout de 2 semaines, ferment ayant poussé sur du lait contenant 15 p. 100 de NaCl.

9° Saccharose.

	gr.	Rapport d'activité.
(N)	0,00	99
	12,5	111
(A)	25,0	152
	50	143

(Moyenne de 9 jours : 36 expériences.)

Au bout de 2 semaines, ferment ayant poussé sur du lait contenant 12 gr. 5 p. 100 de saccharose.

En réunissant les chiffres observés sur des cultures faites avec diverses substances à des concentrations très différentes, et en prenant les moyennes des moyennes (résultant de plus de 10 000 dosages) on peut formuler la loi suivante :

Soit un ferment lactique poussant, par ensemencements

successifs, pendant plusieurs jours, dans du lait soit normal, soit additionné d'une substance étrangère, à la dose de A *par litre. Le ferment qui a poussé sur du lait pur donnant* 100, *le ferment qui a poussé sur du lait additionné de* A *donnera, toutes conditions égales d'ailleurs :*

Sur lait pur.	85
Sur lait additionné de $\frac{A}{2}$.	110
Sur lait additionné de A.	150
Sur lait additionné de 2 A	190

Donc le ferment qui a poussé sur A *s'est différencié du ferment qui a poussé sur du lait pur, et est devenu plus résistant à l'action toxique de* A.

Je ne puis entrer ici dans le détail des faits multiples que révèlent ces diverses expériences. Je me contenterai de signaler les points suivants :

1° L'accoutumance à la substance anormale est variable, selon la nature de cette substance. Parmi les corps que j'ai étudiés, elle semble être maximale pour l'arsenic. Dans le cas de l'arsenic elle est parfois si profonde que le ferment très habitué à l'arséniate de potasse ne pousse presque plus sur du lait normal.

2° L'accoutumance s'établit très rapidement. Déjà au bout de vingt-quatre heures de fermentation elle se manifeste : mais le plus souvent il faut 4, 5 ou même 8 jours pour qu'elle atteigne son maximum, lequel, même après une plus longue série de fermentations sur le même milieu, ne sera pas dépassé.

3° Le maximum d'accoutumance, traduit par un maximum du rapport d'activité, est variable selon la concentration de la substance anormale dans lequel on a mis le ferment qui sert à l'ensemencement. Si la concentration est trop faible, le rapport d'activité est faible. Si la concentration est trop forte, le ferment pousse mal et se développe également mal dans tous les laits, toxiques ou non.

4° Chaque fois qu'on change la concentration de la substance anormale dans le liquide sur lequel végète le ferment qui ensemence, il se fait une nouvelle accoutumance qui met plusieurs jours à s'établir, de sorte qu'il y a accoutumance *non seulement pour la substance anormale, mais encore pour le degré de concentration de cette substance.*

5° Le ferment adapté à une substance anormale reprend très vite, quand il est remis sur du lait normal, ses propriétés ordinaires (en vingt-quatre heures le plus souvent), de sorte que je n'ai pas réussi encore à créer une variété, adaptée au poison, qui fût stable.

Il est impossible de ne pas remarquer que cette plasticité (héréditaire) de la cellule vivante et son adaptation, son accoutumance au milieu anormal qu'on lui a imposé est un des phénomènes les plus réguliers et les plus singuliers de la biologie. Nulle part peut-être on ne la verra s'exercer avec plus de rapidité et d'intensité que dans ces cultures de ferment *in vitro*, qui en vingt-quatre ou quarante-huit heures ont déjà modifié profondément leurs réactions biologiques, et les transmettent à leur descendance.

L'extrême plasticité des organismes microbiens permet de comprendre nettement combien, en modifiant leurs milieux de culture, on peut modifier leur activité et leurs réactions.

TABLE DES MÉMOIRES

CONTENUS DANS LE TOME SEPTIÈME

Pages.

Paris. — Typ. Ph. Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 48763.

